Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz

DER EINFLUSS DER MALARIA AUF DAS GEBURTSGEWICHT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

VOLKER RAMMLER
aus Bad Segeberg

1979

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz

DER EINFLUSS DER MALARIA AUF DAS GEBURTSGEWICHT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

VOLKER RAMMLER
aus Bad Segeberg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Augenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 2.3.1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. P. Pots
Correferent: Prof. Dr. E. Daume

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik	5
2.1.	Anlaß der Untersuchung	5
2.2.	Ort der Untersuchung	5
2.3.	Zeitpunkt der Untersuchung	6
2.4.	Auswahl der untersuchten Mütter	6
2.5.	Plazenta- und Blutuntersuchungen	7
2.6.	Gewicht der Neugeborenen	8
2.7.	Statistische Methoden	8
3.	Ergebnisse	10
3.1.	Geschlechtsverteilung und Geburtsgewichte der Neugeborenen	10
3.2.	Unterteilung in Geburtsränge und entsprechende Geburtsgewichte	10
3.3.	Verteilung der Geburtsgewichte auf Gruppen von je 250 g und Unterteilung nach Geschlecht und Geburtsrang	13
3.4.	Malarianachweis im peripheren Blut der Mutter, in der Plazenta und im peripheren Blut der Neugeborenen	22
3.5.	Geschlechtsverteilung und Geburtsgewichte der Neugeborenen in Beziehung zur Malariainfektion der Plazenta	22
3.6.	Verteilung der Geburtsränge der Neugeborenen mit Malaria-infizierter und nicht-infizierter Plazenta und die entsprechenden Geburtsgewichte	24
3.7.	Geburtsgewichte bei Malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten in Beziehung zum Geburtsrang	25
3.8.	Verteilung der Geburtsgewichte auf Gruppen von je 250 g bei Malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten	28

Seite

4. Diskussion 31
4.1. Immunologische Aspekte 39
4.2. Kongenitale Malaria und Frühgeburten 40
4.3. Plazentare Malaria und Geburtsgewicht 41

5. Zusammenfassung 53

6. Literaturübersicht 55

DER EINFLUß DER MALARIA AUF DAS GEWICHT VON NEUGEBORENEN

EINLEITUNG:

MEREDITH (25) verglich 1970 in einer ausführlichen weltweiten Literaturübersicht aus über 250 Untersuchungen die mittleren Geburtsgewichte von Kindern, die zwischen 1945 und 1965 geboren wurden. Er fand dabei, daß ein mittleres Geburtsgewicht um 2700 g bei folgenden Rassen vorkam: in Afrika bei den Pygmäen und Lundo Quicos; in Asien bei den Burmesen und Indern; in Australien bei den Pitjantjaras; bei den Ozeaniern und in Nordamerika bei Kaukasiern, die in einer Höhe von 3000 bis 4000 m über dem Meeresspiegel lebten.

Eine zweite Gruppe, deren mittleres Geburtsgewicht zwischen 2900 und 3200 g beträgt, umfaßt folgende Rassen: in Afrika, soweit untersucht, Baganda, Baluba, Chope, Madinka, Ronga, Sukuma und Yoruba; in Asien Chinesen, Japaner, Libanesen, Malaien und Thai; in Nordamerika Mexikaner und U.S. Neger; in Südamerika die Buschneger.

Eine dritte Gruppe mit einem mittleren Geburtsgewicht um 3400 g setzt sich aus Kaukasiern, Chilenen, Guinea-Negern, Irakern und Süd-Koreanern zusammen.

Als vierte Gruppe fand MEREDITH (25) einige nordamerikanische Indianerstämme mit einem mittleren Geburtsgewicht um 3600 g.

Gleichzeitig nahm der Prozentsatz von Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2500 g oder darunter von der ersten bis zur vierten Gruppe kontinuierlich ab: ca. 25% aller indischen und burmesischen Neugeborenen wog unter 2500 g; 13% aller afrikanischen und nordamerikanischen Negerkinder; 6% der Nordeuropäer und 3% der nordamerikanischen Indianer. In der Literatur spielt das Geburtsgewicht von 2500 g eine entscheidende Rolle, denn 1950 wurde von der Expert Group on Prematurity der Weltgesundheitsorga-

nisation "Frühgeburt" folgendermaßen definiert: "Ein lebendgeborenes Kind mit einem Geburtsgewicht von 2500 g oder weniger ist als unreif zu bezeichnen." Diese Definition wurde bereits in den fünfziger Jahren heftig kritisiert, zumal als einziges Kriterium für die Unreife das Geburtsgewicht genommen wurde. Insbesondere in den nicht-industrialisierten Ländern machte man die Erfahrung, daß viele Neugeborene, deren Geburtsgewicht unter 2500 g lag, reif waren und sich in nichts weiter außer diesem Gewicht von reifen Kindern unterschieden. 1961 wurde dann die Definition aus dem Jahre 1950 vom Expert Comittee on Maternal and Child Health der Weltgesundheitsorganisation insoweit geändert, daß nicht mehr von "Frühgeburt", sondern von "Niedrigem Geburtsgewicht" gesprochen wurde. Allerdings wurde auch bei diesem Definitionsversuch nicht unterschieden zwischen Kindern, die normalerweise ein niedriges Geburtsgewicht haben, und Kindern, die auf Grund pathologischer Veränderungen ein niedriges Geburtsgewicht aufweisen.

Die beiden ersten Gruppen von MEREDITH (25) haben zwei Gemeinsamkeiten:

1. sie leben in tropischen oder subtropischen Ländern und
2. sie leben in noch nicht entwickelten Ländern und/oder gehören einer sozio-ökonomisch unterpriveligierten Schicht an.

Daß niedriges Geburtsgewicht und niedriger Lebensstandard korrelieren, haben CRUMP, HORTON, MASUOKA und RYAN (11) in ihrer Untersuchung über Geburtsgewichte der weißen und schwarzen Bevölkerung in Texas, USA,gezeigt. Sie sind der Ansicht, daß die Geburtsgewichtsdifferenzen durch Unterschiede im Lebensstandard hervorgerufen werden und nicht rassisch bedingt sind.

HOLLINGSWORTH (15) 1960 in Ghana und SALBER und BRADSHAW (32, 33, 34) 1951/52 in Südafrika fanden deutliche Geburtsgewichtsdifferenzen zwischen der weißen und farbigen Bevölkerung in den betreffenden Ländern, die sie ebenfalls auf Unterschiede im sozio-ökonomischen Status zurückführten.

Außer diesen oben aufgezeigten Ursachen und den überall vorkom-

menden mütterlichen und kindlichen Ursachen für ein erniedrigtes Geburtsgewicht gibt es noch einige hypothetische ätiologische Faktoren, die dafür verantwortlich gemacht werden, daß in den Tropen und Subtropen besonders viele Kinder nach voll ausgetragenen Schwangerschaften nicht das in Europa oder Nordamerika als Norm geltende Geburtsgewicht erreichen. Hierzu zählen nach WARLEY und JELLIFFE (41): deutliche mütterliche Malnutrition unter Einschluß der in den Tropen so häufigen Anämien, Adaptation an geographisch-klimatische Faktoren und ein Befall der Plazenta mit Malariaerregern.

Bereits 1907 hatten PEZOPOULOS und CARDAMATIS (30) in Athen und 1915 CLARKE (8) in der Panamakanal-Zone darauf hingewiesen, daß eine Infektion der Plazenta mit Malariaparasiten zu Abort und Frühgeburt sowie kongenitaler Infektion mit Malariaparasiten führen kann. Das Geburtsgewicht der überlebenden Kinder ist nicht mitgeteilt. WESELKO (43) beschrieb 1926 in Albanien 14 Fälle von kongenitaler Malaria, bei denen in einem hohen Prozentsatz Malariaerreger in der Plazenta gefunden wurden. Auch in diesen Fällen ist das Geburtsgewicht nicht übermittelt. Erst 1952 untersuchte BRUCE-CHWATT (6) in Südnigeria eine große Zahl von Müttern und Kindern und stellte dabei fest, daß ein signifikanter Unterschied im Geburtsgewicht zwischen Kindern, deren Mütter malaria-infizierte Plazenten aufwiesen, und nicht-infizierten bestand. Seitdem sind sechs weitere Untersuchungen über diesen Zusammenhang erschienen, alle aus Afrika. CANNON (7) 1958 und McLAREN und WARD (24) 1962 wiesen in ihren Arbeiten darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen dem Geburtsrang und dem Geschlecht des Neugeborenen auf der einen Seite und der Häufigkeit der Plazentainfektion auf der anderen Seite besteht, der womöglich für die Geburtsgewichtsdifferenzen allein verantwortlich ist.

Allen Berichten gemeinsam ist, daß es sich in der Mehrzahl der festgestellten Erreger um Plasmodium falciparum handelt und die Mütter ständig in den betreffenden Gebieten gelebt haben. Das Ziel der nachstehenden Untersuchung war, festzustellen, ob ver-

gleichbare Ergebnisse zu erwarten sind bei einer Slumbevölkerung, die erst innerhalb von wenigen Jahren in ein hyperendemisches Gebiet gezogen ist.

2. METHODIK

2.1. Anlaß der Untersuchungen:

Während einer fast zweieinhalbjährigen Tätigkeit als Entwicklungshelfer in der Elfenbeinküste an dem unten beschriebenen Krankenhaus fiel immer wieder das niedrige mittlere Geburtsgewicht der Afrikaner auf. Des weiteren fanden sich viele Neugeborene, die unter 2500 g wogen und dennoch keine Zeichen der Unreife aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen standen nur wenige Arbeiten über den Zusammenhang zwischen placentarer Malaria und Geburtsgewicht zur Verfügung. Weiterhin war es auf Grund mangelnder technischer Ausstattung - es gab im Krankenhaus außer den mikroskopischen Untersuchungen von Blut und Stuhl sowie kleinem Blutbild und Urinstatus keine technischen Untersuchungsmöglichkeiten - unmöglich ,weitere Parameter zu bestimmen und zu untersuchen.

2.2. Ort der Untersuchungen:

Die Untersuchungen wurden am Krankenhaus von Port Bouet, einem Vorort der Hauptstadt der Elfenbeinküste Abidjan durchgeführt. Dies ist ein Krankenhaus der Dritten Kategorie, d. h., an diesem Krankenhaus gibt es nicht alle Fachdisziplinen. Es hat 112 Erwachsenenbetten und 46 Neugeborenenbetten. Von dieser Gesamtbettenzahl entfallen 46 Betten auf die Entbindungsstation, 28 Betten auf eine allgemein-medizinische Station und 28 Betten auf die Pädiatrie. Zusätzlich gibt es noch 10 Betten für transmissible Erkrankungen (hauptsächlich Lepra und Schlafkrankheit). Im Jahre 1973 wurden von den dem Krankenhaus angeschlossenen Ambulanzabteilungen etwa 300 000 Konsultationen durchgeführt. Hinzu kamen 7 834 Geburten und ca. 2 600 stationäre Aufnahmen.

Das Einzugsgebiet des Krankenhauses Port Bouet umfaßt mehrere Vororte und Slumgebiete mit einer geschätzten Einwohnerzahl von 120 000 bis 150 000, wobei das Hospital als einzige medizini-Institution in diesem Bezirk fungiert.

Die Bevölkerungsstruktur des Einzugsbereiches ist durch zwei Besonderheiten gekennzeichnet:

1. durch das Überwiegen der sozial und wirtschaftlich Schwachen und
2. durch die Tatsache, daß kaum die Hälfte der Bevölkerung des Einzugsbereiches auch nur 10 Jahre in diesem Gebiet gewohnt hat.

2.3. Zeitpunkt der Untersuchungen:

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von Oktober 1973 bis März 1974 durchgeführt. In die Monate Oktober und November fällt die sogenannte kleine Regenzeit, in der in Abidjan im Mittel zwischen 200 und 300 mm Niederschlag im Oktober und zwischen 100 und 200 mm Niederschlag im November fällt. Es schließt sich dann die große Trockenzeit an. Die mittleren Tageshöchsttemperaturen liegen im Untersuchungszeitraum zwischen 29° C und 32° C, die mittleren Tiefsttemperaturen zwischen 23° C und 24° C.

2.4. Auswahl der untersuchten Mütter:

Bei der Auswahl der untersuchten Mütter wurden alle diejenigen ausgeschlossen, von denen nicht mit ausreichender Sicherheit angenommen werden konnte, daß sie während der Schwangerschaft zu einem beliebigen Zeitpunkt Anti-Malariamittel erhalten oder sich selbst beschafft hatten. Genauso wurden Mehrlingsgeburten und Totgeburten nicht mit in die Untersuchung hineingenommen. Hieraus ergibt sich bereits, daß die Untersuchten insofern eine Auswahl darstellen, als sie weder regelmäßig an den pränatalen Untersuchungen teilgenommen hatten noch besondere Vorsichtsmaßnahmen während der Schwangerschaft einhielten.
Bei keiner der Mütter konnte das genaue Datum der letzten Regelblutung oder das Datum der ersten Kindsbewegungen ermittelt werden. Alle Mütter hatten sich während der Schwangerschaft nicht geschont, sondern waren ihren normalen Beschäftigungen nachgegangen. Rauchen während der Schwangerschaft entfällt als Grund für ein etwaiges niedriges Geburtsgewicht, da Afrikanerinnen

der oben beschriebenen sozio-ökonomischen Gruppen nicht rauchen. Ebenfalls aus wirtschaftlichen Gründen hatte keine der Frauen während der Schwangerschaft Eisen-, Kalzium- oder Vitamin-Präparate genommen. Sichelzellanämie, endemischer oder familiärer Zwergwuchs spielten keine Rolle bei der Untersuchung.

2.5. Plazenta- und Blutuntersuchungen:

Die Plazenten wurden nach Möglichkeit sofort nach der Expulsion untersucht. In keinem Fall wurde eine Plazenta in die Untersuchung hineingenommen, wenn sie länger als sechs Stunden aufbewahrt worden war. Vor der Anfertigung der Ausstriche wurden die Plazenten abgespült und von evtl. noch vorhandenen Blutkoageln befreit. Sodann erfolgte die Anfertigung der Ausstriche:

1. Mit einem Skalpell wurde ein oberflächlicher Schnitt in die mütterliche Seite der Plazenta gelegt und ein Abstrich auf einen Objektträger von der Schnittfläche gefertigt.
2. In der Mitte der mütterlichen Seite der Plazenta wurde eine tiefe Inzision durchgeführt und mit einer Spritze und Kanüle aus der tiefsten Stelle der Inzision Blut aspiriert, das dann auf einem Objektträger ausgestrichen wurde.
3. Die Nabelschnur wurde zehn bis fünfzehn Zentimeter hinter ihrem Ansatz an der Plazenta durchtrennt und von dem austretenden Blut wurde ein weiterer Ausstrich gewonnen.
4. Ein weiterer Blutausstrich wurde aus dem periphenen Blut einer Fingerbeere der Mutter und
5. aus der Ferse des Neugeborenen hergestellt.

Alle Blutausstriche und Plazentaabstriche wurden luftgetrocknet und anschließend nach Giemsa gefärbt. Dazu wurde eine 5-7%ige Lösung aus der Giemsa-Stammlösung mittels destillierten Wassers, das neutral oder nur geringfügig alkalisch (pH 7,2) war, hergestellt. Vor der Färbung wurden einige Tropfen Methanol auf den Objektträger gegeben, die innerhalb einer halben Minute verdampften. Die Farblösung wurde etwa 30 Minuten auf dem Ob-

jektträger belassen, bevor mit Wasser abgespült wurde. Anschließend wurden die Objekt träger getrocknet und mit 1 200-facher Vergrößerung unter Ölimmersion untersucht.

Ausstriche wurden dann als negativ bewertet, wenn nach 20-minütigem systematischem Durchmustern des Präparates keine Malariaerreger gefunden wurden. Auf eine quantitative Analyse nach dem Leukozyten-Parasiten-Index wurde verzichtet.

2.6. Gewicht der Neugeborenen:

Das Gewicht der Neugeborenen wurde sofort nach der Ligatur der Nabelschnur ohne Windeln oder Handtücher bestimmt. Die Waage, eine handelsübliche Handwaage, wurde täglich mehrfach auf ihre Genauigkeit überprüft. Die Werte wurden so bestimmt, daß als kleinste Einheit fünf Gramm angenommen wurden, d.h., daß die ermittelten Geburtsgewichte auf fünf Gramm abgerundet wurden.

2.7. Statistische Methoden:

Die Überprüfung der ermittelten Ergebnisse auf signifikante Differenzen erfolgte mit dem U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben.
Die Prüfgröße U wird nach folgender Formel errechnet:

$$U = mn \frac{m(m+1)}{2} - R$$

wobei m und n die Anzahl der Stichprobenwerte und R die Summe der auf die jeweilige Stichprobe entfallenden Rangzahlen darstellt. Das jeweils kleinere U wird dann für die entsprechenden Stichprobenwerte in einer Tabelle geprüft.
Für größere Stichprobenumfänge (m+n größer als 60) erfolgte die Berechnung mit Hilfe der Approximation

$$\hat{z} = \frac{U - \frac{mn}{2}}{V \frac{MN(m+n+1)}{12}}$$

Der erhaltene Wert $\hat{z}$ wird dann anhand der Tabelle für die Standardabweichung geprüft.

3. ERGEBNISSE

3.1. Geschlechtsverteilung und Geburtsgewicht der Untersuchten

Die oben beschriebenen Untersuchungen wurden bei insgesamt 171 Müttern, Plazenten und Neugeborenen durchgeführt. Die Geschlechtsverteilung der Kinder war folgende: 92 männlich, entsprechend 53,8% und 79 weiblich, entsprechend 46,2% aller Untersuchten. In Tabelle 1 findet sich das mittlere Geburtsgewicht aller Kinder, unterteilt nach Geschlecht, sowie der Median und das 10. und 90. Perzentil:

	N	MGGW	Median	p10	p90
Total	171	2938 g	2980 g	2410 g	3430 g
männlich	92	3029 g	3065 g	2500 g	3520 g
weiblich	79	2832 g	2840 g	2355 g	3285 g

Tabelle 1: Mittleres Geburtsgewicht der untersuchten Kinder (MGGW), Median, 10. (p10) und 90. (p90) Perzentil, unterteilt nach Geschlecht.

Die Geburtsdifferenz zwischen den männlichen und weiblichen Neugeborenen beträgt für das mittlere Geburtsgewicht 197 g und für den Median 225 g; diese Differenz ist hoch-signifikant.

3.2. Unterteilung in Geburtsränge und entsprechende Geburtsgewichte:

Von den 171 Müttern waren 44 Primiparae, was 25,7% aller Untersuchten entspricht; 33 waren 2. Parae, entsprechend 19,3%; 24 waren 3. Parae, entsprechend 14,9%, 43 waren 5. und Mehrparae, entsprechend 25,2%.
Die 5. bis 10. Parae wurden zu einer Gruppe zusammengefaßt, da die Anzahl in den höheren Geburtsrängen für statistische

Zwecke sonst zu klein geworden wäre. Die mittleren Geburtsgewichte, der Median sowie das 10. und 90. Perzentil für alle Geburtsränge sind aus der Tabelle 2 zu entnehmen.

	N	MGGW	Median	p10	p90
1. Parae	44	2633 g	2635 g	2140 g	3060 g
2. Parae	33	3009 g	3020 g	2540 g	3525 g
3. Parae	24	2970 g	3050 g	2740 g	3410 g
4. Parae	27	3072 g	3090 g	2820 g	3650 g
5. und Mehrparae	43	3093 g	3140 g	2555 g	3495 g

Tabelle 2: Mittleres Geburtsgewicht (MGGW), Median, 10. (p10) und 90. (p90) Perzentil nach Geburtsrang unterteilt.

Der Unterschied der Geburtsgewichte der Erstgeborenen gegenüber allen anderen Gruppen ist signifikant. Weitere statistisch gesicherte Gewichtsdifferenzen zwischen den einzelnen Geburtsrängen konnten nicht ermittelt werden.

Bei einer weiteren Unterteilung der oben beschriebenen Gruppen nach Geschlechtern zeigt sich folgendes Bild: Von den 44 Erstgeborenen sind 19 männlich, entsprechend 43,2% und 25 weiblich, entsprechend 56,8%.

Von den 33 Kindern von 2. Parae sind 18 männlich, entsprechend 54,5% und 15 weiblich, entsprechend 45,5%.

Von den 24 Kindern von 3. Parae sind 10 männlich, entsprechend 41,7% und 14 weiblich, entsprechend 58,3%.

Von den 27 Kindern von 4. Parae sind 20 männlich, entsprechend 74,1% und 7 weiblich, entsprechend 25,9%.

Von den 43 Kindern von 5. und Mehr-Parae sind 25 männlich, entsprechend 58,1% und 18 weiblich, entsprechend 41,9%.

Das deutliche Überwiegen des weiblichen Geschlechtes in der Gruppe der Primiparae ist wahrscheinlich der Grund für das außerordentlich niedrige mittlere Geburtsgewicht und den niedrigen Median dieser Gruppe.

Eine weitergehende Aufschlüsselung der Geburtsgewichte zeigt Tabelle 3, in der sowohl der Geburtsrang als auch das Geschlecht getrennt wurde:

		N	MGGW	Median	p10	p90
1.Parae	männl.	19	2620 g	2665 g	2300 g	3120 g
	weibl.	25	2644 g	2610 g	2105 g	3170 g
2.Parae	männl.	18	3119 g	3155 g	2620 g	3655 g
	weibl.	15	2878 g	2925 g	2455 g	3190 g
3.Parae	männl.	10	3249 g	3175 g	2830 g	4130 g
	weibl.	14	2770 g	2790 g	2230 g	3290 g
4.Parae	männl.	20	3020 g	3065 g	2660 g	3500 g
	weibl.	7	3221 g	3155 g	2830 g	2910 g
5. und Mehr-Parae	männl.	25	3192 g	3235 g	2570 g	3640 g
	weibl.	18	2954 g	3030 g	2430 g	3330 g

Tabelle 3: Mittleres Geburtsgewicht (MGGW), Median, 10. (p10) und 90. (p90) Perzentil aller Untersuchten nach Geburtsrang und Geschlecht unterteilt.

3.3. Verteilung der Geburtsgewichte auf Gruppen von je 250 g und Unterteilung nach Geschlecht und Geburtsrang

In Abbildung 1 sind alle ermittelten Geburtsgewichte in Gruppen von je 250 g zusammengefaßt. Der Median liegt bei 2 980 g, das 10. Perzentil bei 2 410 g und das 90. bei 3 430 g. In den Abbildungen 2 und 3 sind die jeweiligen Gruppen für das männliche und weibliche Geschlecht getrennt dargestellt. Es ist unschwer zu erkennen, daß die Verteilung der weiblichen gegenüber den männlichen Gewichten deutlich nach links zum niedrigeren Gewicht hin verschoben ist. Die entsprechenden Werte für das männliche Geschlecht sind: Median 3 065 g, 10. Perzentil 2 500 g und 90. Perzentil 3 520 g, für das weibliche Geschlecht Median 2 840 g, 10. Perzentil 2 355 g und 90. Perzentil 3 285 g. In Tabelle 4 sind die dazugehörigen Daten zusammengefaßt.

Gewichtsgruppe	Gesamt (n=171)	männlich (n=92)	weiblich (n=79)
bis 1750 g	2	2	0
1751-2000 g	0	0	0
2001-2250 g	6	0	6
2251-2500 g	15	8	7
2501-2750 g	28	12	16
2751-3000 g	42	18	24
3001-3250 g	43	26	17
3251-3500 g	23	16	7
3501-3750 g	9	8	1
3751-4000 g	1	0	1
über 4000 g	2	2	0

Tabelle 4: Verteilung aller ermittelten Geburtsgewichte und der Geschlechter nach Gruppen von je 250 g.

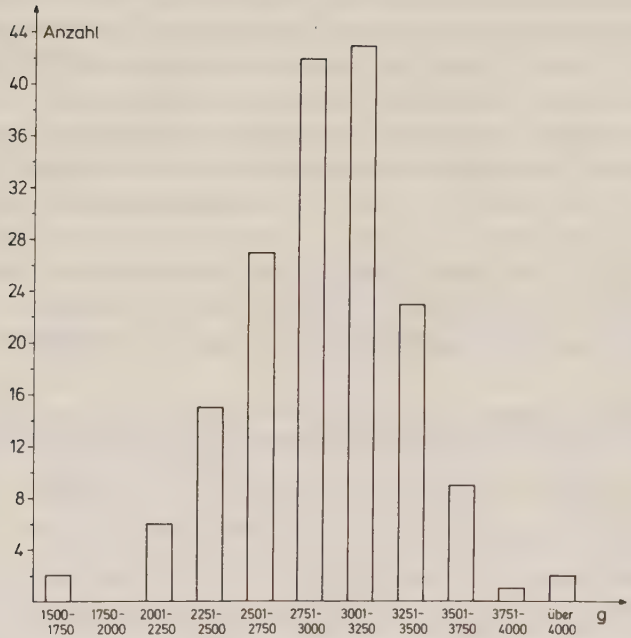

Abbildung 1: Verteilung der Geburtsgewichte auf Gruppen von je 250 g; alle 171 Untersuchten.

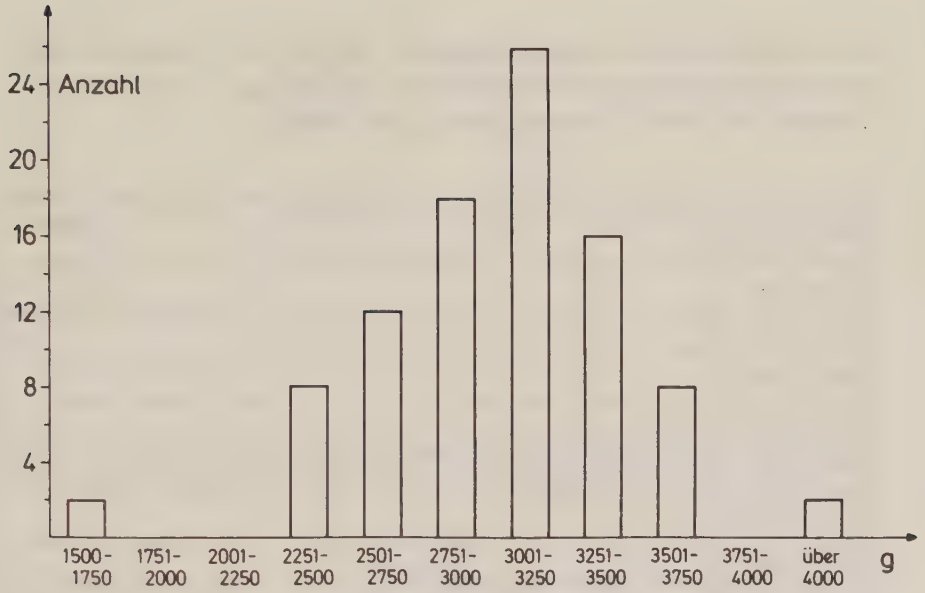

Abbildung 2: Verteilung der Geburtsgewichte der männlichen Neugeborenen auf Gruppen von je 250 g; (n=92)

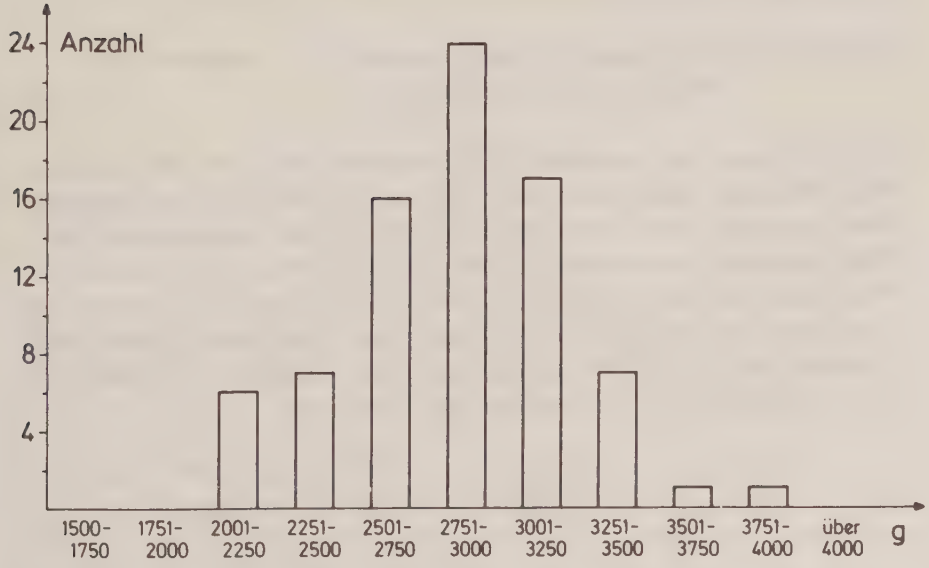

Abbildung 3: Verteilung der Geburtsgewichte der weiblichen Neugeborenen auf Gruppen von je 250 g; (n=79)

Eine Einteilung in Gewichtsgruppen von je 250 g nach dem Geburtsrang aufgegliedert zeigen die Abbildungen 4 - 8, die dazugehörigen tabellarischen Daten die Tabelle 5.

	1.Parae	2.Parae	3.Parae	4.Parae	5.u.Mehr-Parae
bis 1750 g	1	0	0	1	0
1751-2000 g	0	0	0	0	0
2001-2250 g	4	0	1	0	1
2251-2500 g	9	2	2	0	2
2501-2750 g	13	7	3	1	4
2751-3000 g	10	7	6	10	10
3001-3250 g	4	10	7	10	13
3251-3500 g	2	3	4	3	9
3501-3750 g	1	4	0	1	3
3751-4000 g	0	0	0	1	0
über 4000 g	0	0	1	0	1

Tabelle 5: Einteilung der Geburtsgewichte in Gruppen von je 250 g nach dem Geburtsrang.

Auch hieraus wird wiederum die Sonderstellung der Erstgeborenen deutlich. Ihre Verteilung ist im Vergleich zu den höheren Geburtsrängen nach links in Richtung auf die niedrigeren Geburtsgewichte hin verschoben und enthält einen überproportional hohen Anteil von Geburtsgewichten unter 2500 g. Zur weiteren Aufschlüsselung ist die Gruppe der Erstgeborenen noch weiter unterteilt nach dem Geschlecht. Das graphische Ergebnis zeigt Abbildung 9, das numerische Tabelle 6:

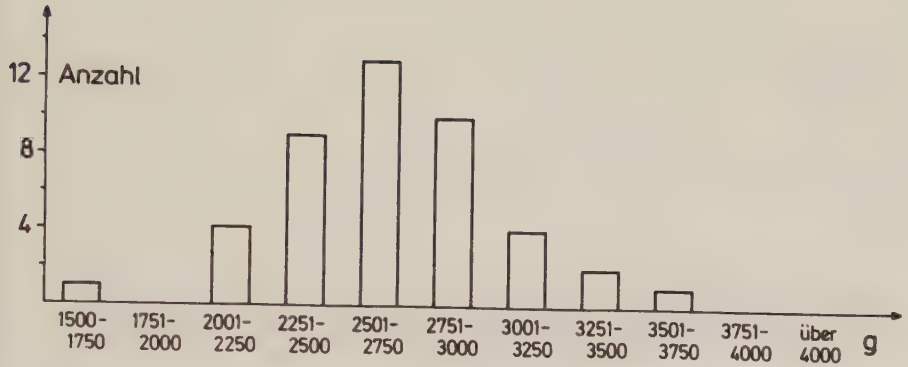

Abbildung 4: Verteilung der Geburtsgewichte der Erstgeborenen auf Gruppen von je 250 g; (n=44)

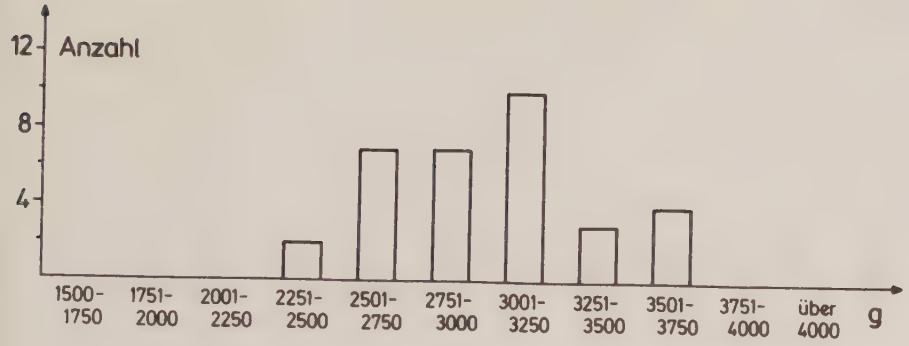

Abbildung 5: Verteilung der Geburtsgewichte von 2. Parae auf Gruppen von je 250 g; (n=33)

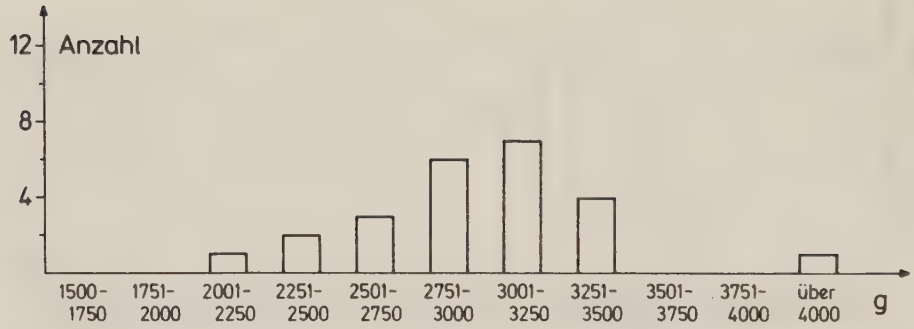

Abbildung 6: Verteilung der Geburtsgewichte von 3. Parae auf Gruppen von je 250 g; (n=24)

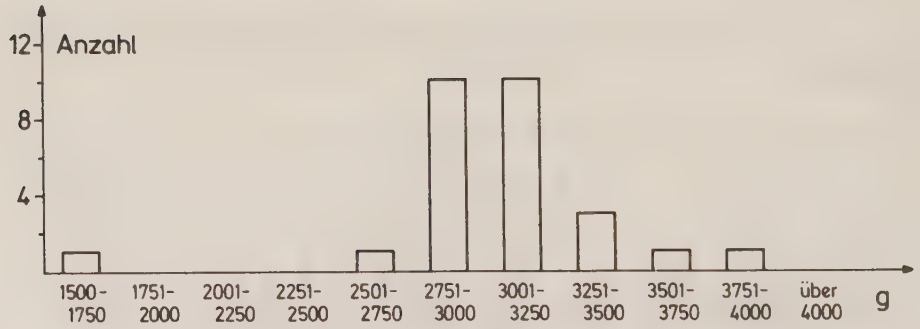

Abbildung 7: Verteilung der Geburtsgewichte von 4. Parae auf Gruppen von je 250 g; (n=27)

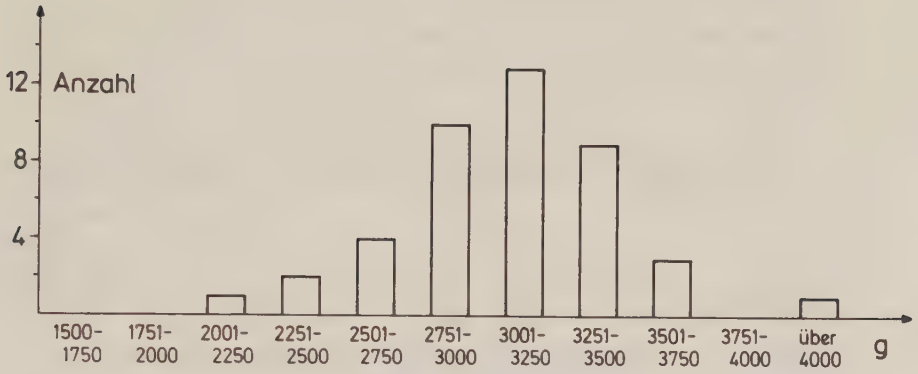

Abbildung 8: Verteilung der Geburtsgewichte von 5. und Mehr-Parae auf Gruppen von 250 g; (n=43)

Gewichtsgruppen	männlich	weiblich
bis 1750 g	1	0
1751-2000 g		
2001-2250 g	0	4
2251-2500 g	5	4
2501-2750 g	6	7
2751-3000 g	5	5
3001-3250 g	1	3
3251-3500 g	1	1
über 3500 g	0	1

Tabelle 6: Einteilung der Geburtsgewichte der Erstgeborenen in Gruppen von je 250 g und nach Geschlecht.

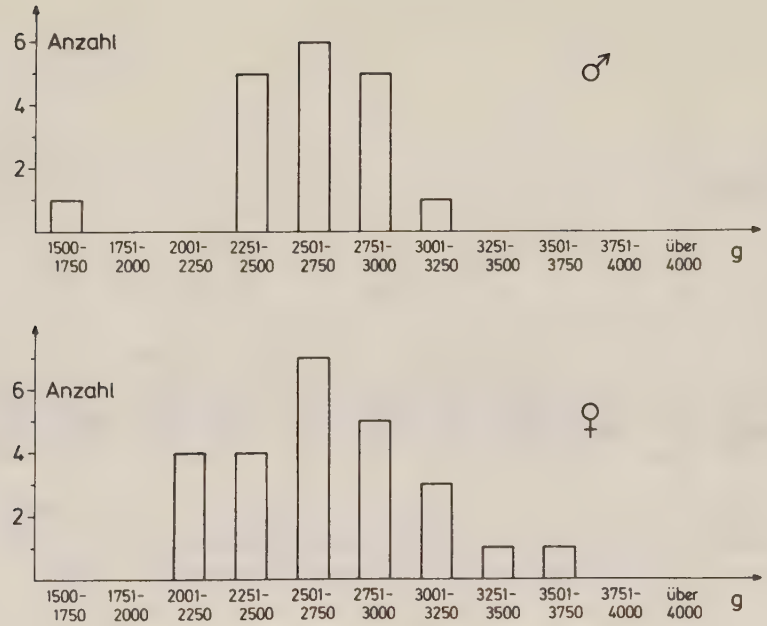

Abbildung 9: Verteilung der Geburtsgewichte der Erstgeborenen nach Geschlecht auf Gruppen von je 250 g.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ergab sich nach dem U-Test hinsichtlich der Geburtsgewichte genausowenig wie im Anteil der beiden Geschlechter an der Zahl der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 2500 g oder darunter. Auffallend ist, daß bei einem Vergleich aller männlichen mit allen weiblichen Untersuchten eine statistisch gesicherte Differenz der Geburtsgewichte und ebenso beim Vergleich der entsprechenden Gewichte der Erstgeborenen mit dem der höheren Geburtsränge besteht, aber kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Erstgeborenen.

Betrachtet man den prozentualen Anteil der Kinder, die mit einem Geburtsgewicht von 2500 g oder weniger auf die Welt kamen, ergibt sich, bezogen auf die Gesamtzahl der 171 Untersuchten ein Prozentsatz von 13,5. Auch hierbei zeigen sich bei einer weiteren Unterteilung in Geschlechter und Geburtsrang einige Besonderheiten, die in den Tabellen 7 und 8 festgehalten sind:

Geburtsgewicht	Anzahl u. Prozentsatz männl.		Anzahl u. Prozentsatz weibl.	
2500 g und darunter	10	10,9	13	16,5
über 2500 g	82	89,1	66	83,5

Tabelle 7: Aufschlüsselung der Geburtsgewichte in zwei Gruppen mit 2500 g als Grenze, getrennt nach Geschlechtern und dem Prozentsatz an der Anzahl des jeweiligen Geschlechtes.

	1.Parae	2.Parae	3.Parae	4.Parae	5.u.Mehr-Parae
2500 g und weniger	11 (25%)	2 (6,1%)	3 (12,5%)	1 (3,7%)	3 (7,0%)
über 2500g	33 (75%)	31 (93,9%)	21(87,5%)	26(96,3%)	40(93,0%)

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Geburtsgewichte unter und über 2500 g nach Geburtsrang (in Klammern der Prozentsatz für den jeweiligen Geburtsrang).

Obwohl der Anteil der Erstgeborenen nur 25,7% der Gesamtzahl von 171 Untersuchten ausmacht, fallen doch 11 von 23 Kindern mit einem sogenannten "niedrigen Geburtsgewicht", also fast die Hälfte in diese Gruppe. Auch der Anteil des weiblichen Geschlechtes an den Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2500 g und darunter ist mit 13 von 23, entsprechend 56,5%, gegenüber einem Gesamtanteil von 46,2%, bezogen auf alle 171 Untersuchten, überproportional. Vergleicht man jetzt wiederum

nur die Erstgeborenen nach dem Geschlecht, ergibt sich folgende Situation: 6 männliche Erstgeborene und 5 weibliche Erstgeborene wiegen 2500 g und darunter. Hier ist der Anteil der männlichen Kinder im Vergleich zum Anteil aller Erstgeborenen überproportional hoch: 6 von 11 gegenüber 19 von 44.

3.4. Malarianachweis im peripheren Blut der Mutter, in der Plazenta und im peripheren Blut der Neugeborenen:

Von den 171 Müttern konnte bei 155 auch das periphere Blut untersucht werden. Hierbei wurden 58mal Malariaerreger, in 33,9% der Gesamtzahl oder in 37,4% der Untersuchten, gefunden. Die Blutuntersuchung aus der mütterlichen Seite der Plazenta war in 106 Fällen, entsprechend 62%, positiv. Bei allen 58 Müttern, bei denen Plasmodien im peripheren Blut gefunden werden konnten, fanden sich auch Parasiten in der Plazenta. Es bestand allerdings keine Korrelation zwischen der Schwere des Befalls in der Plazenta und positiven Befunden im peripheren Blut.

Plasmodien konnten im peripheren Blut der Neugeborenen genausowenig nachgewiesen werden wie im Nabelschnurblut.

3.5. Geschlechtsverteilung und Geburtsgewichte der Kinder in Beziehung zum Malariabefall der Plazenten:

Von den 106 Neugeborenen, deren Plazenten Plasmodien enthielten, waren 52 männlich, entsprechend 49,1%, und 54 weiblich, entsprechend 50,9%. Von den Neugeborenen, deren Plazenten nicht infiziert waren, waren 40 männlich, entsprechend 61,5%, und 25 weiblich, entsprechend 38,5%.

In der Tabelle 9 finden sich die mittleren Geburtsgewichte, der Median, das 10. und 90. Perzentil, unterteilt nach Geschlecht und nach malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten.

		N	MGGW	MEDIAN	p10	p90
INFIZIERT	männl.	52	2875g	2945g	2365g	3405g
	weibl.	54	2753g	2800g	2185g	3275g
	Gesamt	106	2814g	2820g	2310g	3285g
NICHT-INFIZIERT	männl.	40	3228g	3155g	2690g	3710g
	weibl.	25	2998g	2925g	2575g	3525g
	Gesamt	65	3139g	3115g	2680g	3675g

Tabelle 9: Mittleres Geburtsgewicht (MGGW), Median, 10. (p10) und 90. (p90) Perzentil der Neugeborenen mit infizierter und nicht-infizierter Plazenta, unterteilt nach Geschlecht.

Der Vergleich der mittleren Geburtsgewichte der Neugeborenen mit malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten ergibt eine Differenz von 325 g zugunsten der Nicht-Infizierten; der Median der Gruppe der Nicht-Infizierten liegt um 295 g höher als der der Malaria-Infizierten. Dieser Unterschied ist hochsignifikant.

Das mittlere Geburtsgewicht der männlichen Neugeborenen von Müttern mit nicht-infizierten Plazenten war 353 g höher als das der männlichen Neugeborenen von Müttern mit malaria-infizierten Plazenten; der entsprechende Median liegt 210 g höher. Auch dieser Unterschied ist deutlich signifikant. Auch das mittlere Geburtsgewicht der weiblichen Neugeborenen und der Median zeigen eine signifikante Differenz von 245 g bzw. 125 g zugunsten der Gruppe der Nicht-Infizierten.

Vergleicht man jedoch das Geburtsgewicht der männlichen Neugeborenen mit malaria-infizierten Plazenten mit dem der weiblichen Neugeborenen mit ebenfalls infizierten Plazenten, fällt eine Gewichtsdifferenz von 122 g, bezogen auf das mittlere Geburtsgewicht, und von 145 g, bezogen auf den Median, auf, die aber statistisch nicht signifikant ist.

Demgegenüber ist die Differenz der mittleren Geburtsgewichte und der Mediane der männlichen und weiblichen Neugeborenen ohne Infektionen der Plazenta mit 230 g bedeutend größer; dieser Unterschied ist signifikant.

3.6. Verteilung der Geburtsränge der Neugeborenen mit malaria-infizierter und nicht-infizierter Plazenta und die entsprechenden Geburtsgewichte:

Von den 106 Neugeborenen mit malaria-infizierter Plazenta sind 33 Kindern von Primiparae, 21 Kinder von 2. Parae, 13 Kinder von 3. Parae, 12 Kinder von 4.Parae und 27 Kinder von 5. und Mehr-Parae. Bezogen auf die Gesamtzahl der Untersuchten (n=171) und auf die Anzahl der Kinder von Müttern mit malaria-infizierter Plazenta ergeben sich folgende, in der Tabelle 10 zusammengefaßte Prozentsätze:

	N	% aller Untersuchten (n=171)	% aller Malaria-infizierten (n=106)	c
1.Parae	33	19,3	31,1	75
2.Parae	21	12,3	19,8	63,6
3.Parae	13	7,6	12,3	54,1
4.Parae	12	7,0	11,4	44,5
5.u.Mehr-Parae	27	15,8	25,5	62,9

Tabelle 10: Prozentsätze der Neugeborenen mit Malaria-Infektion der Plazenta bezogen auf die Gesamtzahl der Untersuchten, auf die Anzahl aller Kinder mit Malaria-infizierter Plazenta und auf die Gesamtzahl in den entsprechenden Geburtsrängen (c).

Auffallend ist der relativ hohe Anteil der Kinder von Primiparae mit malaria-infizierten Plazenten.

Von den 65 Neugeborenen ohne Malaria-Infektion der Plazenta waren 11 Kinder von Primiparae, 12 Kinder von 2.Parae, 11

Kinder von 3.Parae, 15 Kinder von 4.Parae und 16 Kinder von 5. und Mehr-Parae. Tabelle 11 vergleicht analog zu Tabelle 10 für die malaria-infizierte Gruppe den prozentualen Anteil der Geburtsränge mit dem Anteil an allen 171 Untersuchten, an allen 65 Kindern dieser Gruppe und an der Anzahl an dem jeweiligen Geburtsrang:

	N	% aller Untersuchten (n=171)	% aller Nicht-infizierten (n=65)	c
1.Parae	11	6,4	16,9	25
2.Parae	12	7,0	18,5	36,4
3.Parae	11	6,4	16,9	45,9
4.Parae	15	8,8	23,1	55,5
5.u.Mehr-Parae	16	9,4	24,6	37,1

Tabelle 11: Prozentsätze der Neugeborenen ohne Infektion der Plazenta bezogen auf die Gesamtzahl der Untersuchten, auf die Anzahl aller Kinder ohne Plazentainfektion auf auf die Gesamtzahl in den entsprechenden Geburtsrängen (c).

Der Anteil der Neugeborenen von Primiparae ist in der Gruppe der Kinder ohne Malaria-Infektion der Plazenta überdurchschnittlich gering.

3.7. Geburtsgewichte bei malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten in Beziehung zum Geburtsrang:

Die Tabelle 12 zeigt eine Gegenüberstellung der mittleren Geburtsgewichte, der Mediane, des 10. und 90. Perzentils, unterteilt nach Geburtsrang und Malariabefall der Plazenten:

		N	MGGW	MEDIAN	p10	p90
INFIZIERT	1.Parae	33	2566g	2540g	2100g	2995g
	2.Parae	21	2881g	2520g	2095g	3200g
	3.Parae	13	2790g	2760g	2170g	3260g
	4.Parae	12	2910g	2985g	1755g	3310g
	5.u.Mehr-Parae	27	3035g	3090g	2480g	3410g
NICHT-INFIZIERT	1.Parae	11	2835g	2800g	2435g	3580g
	2.Parae	12	3234g	3125g	2945g	3690g
	3.Parae	11	3182g	3180g	2850g	3975g
	4.Parae	15	3202g	3115g	2905g	3890g
	5.u.Mehr-Parae	16	3192g	3190g	2560g	4050g

Tabelle 12: Mittleres Geburtsgewicht (MGGW), Median, 10. (p10) und 90. (p90) Perzentil der unterschiedlichen Geburtsränge der Kinder von Müttern mit und ohne Malaria-Infektion der Plazenta.

Es ergibt sich somit die folgende Differenz des mittleren Geburtsgewichtes und des Median:

1. Parae 269 g beziehungsweise 260 g (signifikant),
2. Parae 353 g beziehungsweise 605 g (signifikant),
3. Parae 392 g beziehungsweise 420 g (signifikant),
4. Parae 292 g beziehungsweise 130 g (nicht signifikant) und
5.u.Mehr-Parae 157 g beziehungsweise 100 g (nicht signifikant).

Mit Ausnahme der Gruppe der 4. Parae sowie der 5. und Mehr-Gebärenden sind alle erhobenen Gewichtsdifferenzen mindestens auf dem 5%-Niveau signifikant. Die Abbildung 10 zeigt graphisch die Gewichtsdifferenzen nach Geburtsrängen unterteilt.

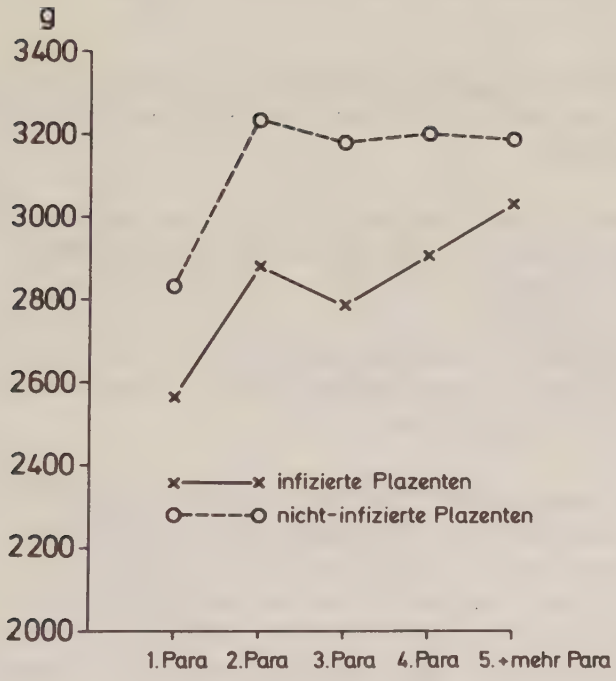

Abbildung 10: Mittlere Geburtsgewichte der Neugeborenen mit infizierten und nicht-infizierten Plazenten, nach Geburtsrängen unterteilt.

Es fällt auf, daß in der Gruppe der nicht-infizierten Plazenten das mittlere Geburtsgewicht und der Median der Neugeborenen von 2. und Mehr-Gebärenden sich nicht mehr wesentlich ändert, während es bei den Neugeborenen von Müttern mit malaria-infizierten Plazenten, mit Ausnahme der 3.Parae, kontinuierlich steigt. In beiden Gruppen liegt das mittlere Geburtsgewicht und der Median der Erstgeborenen deutlich niedriger als bei Kindern mit höheren Geburtsrängen.

3.8. Verteilung der Geburtsgewichte auf Gruppen von je 250 g bei malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten:

In Anlehnung an die Abbildungen 1bis 3 sind in der Abbildung 11 die Geburtsgewichte der Neugeborenen, deren Mütter malaria-infizierte Plazenten aufwiesen, in Gruppen von je 250 g unterteilt dargestellt.
In der Abbildung 12 erfolgte eine gleiche Darstellung für die Geburtsgewichte der Neugeborenen, deren Mütter keine Malaria-Infektion der Plazenta aufwiesen.

Es ist zu erkennen, daß die Gruppe mit malaria-infizierter Plazenta gegenüber der nicht-infizierten Gruppe mehr Geburtsgewichte unter 2500 g und weniger Geburtsgewichte über 3500 g aufweist. In der Tabelle 15 ist die numerische Aufgliederung in Gruppen von je 250 g bei malaria-infizierter und nicht-infizierter Plazenta und zusätzlich eine weitere Untergliederung in Geschlechter vorgenommen.

Das auffälligste Ergebnis ist jedoch die Tatsache, daß von den 23 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von 2500 g oder weniger 21 von Müttern mit malaria-infizierter Plazenta stammen. Der Anteil dieser "low-birth-weight"-Neugeborenen an der Gesamtzahl der Gruppe mit malaria-infizierter Plazenta betrug also 19,8% gegenüber 3,1% in der Gruppe mit den nicht-infizierten Plazenten. Der Anteil der "low-birth-weight"-Kinder an allen 171 Untersuchten betrug 13,5%.

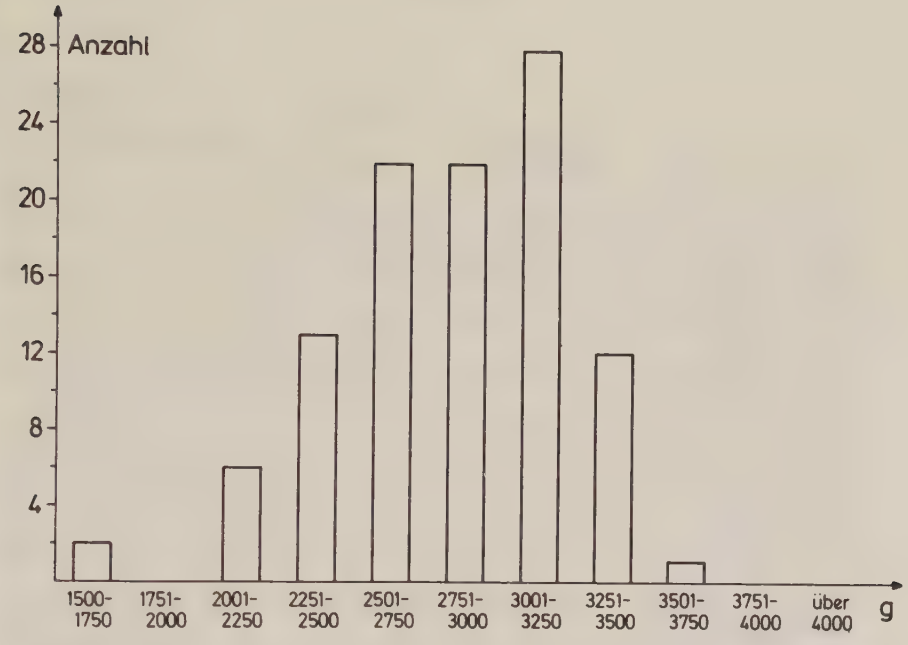

Abbildung 11: Verteilung der Geburtsgewichte der Neugeborenen mit Malaria-infizierter Plazenta auf Gruppen von je 250 g; (n=106)

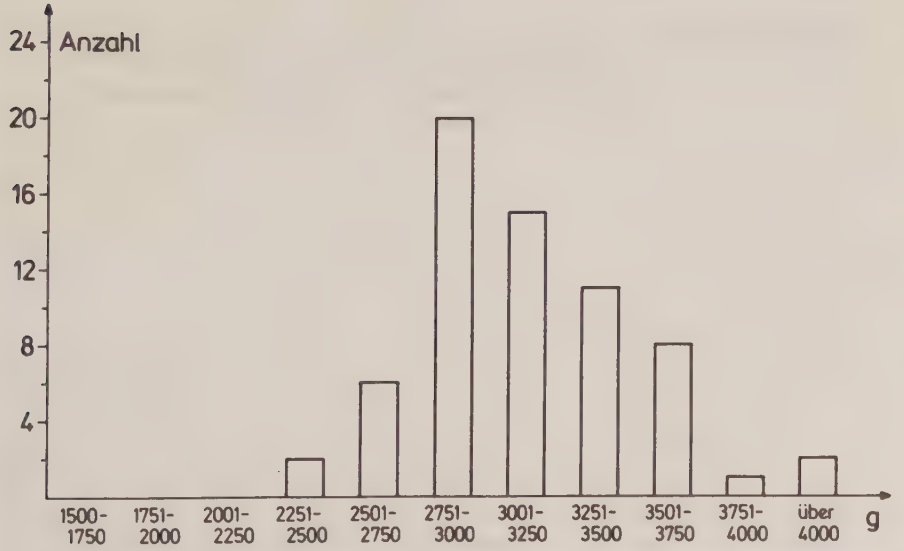

Abbildung 12: Verteilung der Geburtsgewichte der Neugeborenen ohne Malariainfektion der Plazenta auf Gruppen von je 250 g; (n=65)

	INFIZIERT			NICHT-INFIZIERT		
	Gesamt	männl.	weibl.	Gesamt	männl.	weibl.
bis 1750g	2	2	0	0	0	0
1751-2000g	0	0	0	0	0	0
2001-2250g	6	0	6	0	0	0
2251-2500g	13	7	6	2	1	1
2501-2750g	22	9	13	6	3	3
2751-3000g	22	11	11	20	7	13
3001-3250g	28	14	14	15	12	3
3251-3500g	12	8	4	11	8	3
3501-3750g	1	1	0	8	7	1
3751-4000g	0	0	0	1	0	1
über 4000g	0	0	0	2	2	0

Tabelle 15: Verteilung der Geburtsgewichte in Gruppen zu je 250 g bei Malaria-infizierter und nicht-infizierter Plazenta und nach Geschlechtern.

DISKUSSION

Schon 1907 teilten PEZOPOULOS und CARDAMATIS (30) sechs Fälle von Malaria unter der Geburt mit. In allen Fällen war der Nachweis von Malaria-Erregern im peripheren Blut der Mütter gelungen. Vier von fünf untersuchten Plazenten zeigten einen Befall mit Malaria-Parasiten. Im Nabelschnurblut und im peripheren Blut der Neugeborenen war ein Nachweis von Malaria-Erregern nicht gelungen. Die Malaria-Parasiten waren im plazentaren Abstrich viel zahlreicher als im peripheren Blut der Mutter. Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß Malaria-Erreger die Plazentabarriere nicht durchbrechen können und deshalb eine Malaria-Infektion der Mutter die Gesundheit des Foeten nicht nachteilig beeinflußt.

Im Jahre 1915 wies CLARKE (8) dann darauf hin, daß die Möglichkeiten der Malaria-Diagnostik durch eine Untersuchung der mütterlichen Plazentaseite mittels eines Abstriches erweitert werden können. Er hatte anläßlich von Routineautopsien eine Häufung von mütterlichen Malaria-Todesfällen um den Geburtstermin herum festgestellt. Deshalb führte er bei 400 Geburten Malaria-Untersuchungen im peripheren Blut der Mutter, im Nabelschnurblut und im Abstrich von der mütterlichen Seite der Plazenta durch. Er fand in 19 Fällen positive Befunde in der Plazenta und nur in acht Fällen positive Befunde im peripheren Blut der entsprechenden Mütter. Einmal waren auch im Nabelschnurblut Malaria-Parasiten nachweisbar. CLARKE beschrieb noch weitere fünf Fälle, bei denen während der letzten Monate vor der Entbindung eine Malaria-Behandlung stattgefunden hatte. In diesen insgesamt 24 Fällen kam es bei 10 Frauen (41,7%) zu Aborten, Totgeburten, vorzeitigem Geburtsbeginn oder zum Tod der Kinder in den ersten 48 Lebensstunden. Aus diesen Ergebnissen schloß CLARKE (8) im Gegensatz zu PEZOPOULOS und CARDAMATIS (30), daß eine Schwangerschaft durch Herabsetzung der Resistenz Malaria-Infektionen erleichtere und daß die vaskuläre Architektonik der Plazenta die Entwicklung der Parasiten begünstige. Gleichzeitig führe eine Malaria-Infektion während der Schwangerschaft auch häufig zu Früh- und Totgeburten.

1926 berichtete WESELKO (43) über 14 Fälle von kongenitaler Malaria in Dalmatien. Er konnte in diesen Fällen immer Malaria-Erreger im peripheren Blut der Mütter und der Neugeborenen nachweisen, jedoch waren nur in sechs Fällen auch die Plazenta-Abstriche positiv. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von CLARKE (8) und auch zu späteren Untersuchungen.

BLACKLOCK und GORDON (3) berichteten 1924 aus Sierra Leone/Westafrika, daß sie von 26 untersuchten Plazenten in 12 Fällen Malaria-Parasiten im maternellen Blut der Plazenta fanden. In 4 von den 26 Fällen traten Komplikationen während Schwangerschaft und Entbindung auf; von diesen vier Fällen zeigten drei eine Malaria-Infektion der Plazenta. Nur vier Mütter hatten auch einen positiven Befund im peripheren Blut. Ein Nachweis von Malaria-Erregern im kindlichen Blut gelang in keinem Fall.
In allen 12 Fällen mit plazentarer Malaria-Infektion fanden die Autoren Sporulaformen, die meist über die ebenfalls vorkommenden jungen und halberwachsenen Trophozyten dominierten. Halbmonde wurden nicht beobachtet. Hieraus schlossen die Autoren, daß für das Wachstum der asexuellen Formen die Plazenta einen bevorzugten Ort bildet, während die sexuellen Formen hiervon nicht profitieren.
Sie hoben die Bedingungen für die Plasmodium-Falciparum-in-vitro-Kultur hervor, die auch auf die Plazenta zutreffen:

1. Stagnation des Blutflusses,
2. Sauerstoffbegrenzung und
3. Vorhandensein von Glukose.

THONNARD-NEUMANN (39) wies 1928 und 1932 nach, daß Malaria-Nachweis in der Plazenta viermal häufiger als im entsprechenden peripheren Blut gelingt.

1938 erschien die Studie von GARNHAM (12) über die Plazenta bei Malaria. Hierin beschrieb er die Reaktion der Plazenta

und besonders des Retikulo-Endothelialen-Systems auf diese Infektion. Bis zum 4. Monat einer Gravidität ließen sich auch bei massivem Malaria-Nachweis im peripheren Blut der Mutter keine typischen Veränderungen in der Plazenta nachweisen. GARNHAM erklärte das Fehlen von Parasiten in der Plazenta und die fehlende Retikulo-Endotheliale-Reaktion damit, daß in dieser "frühen" Plazenta die Zirkulation nicht ausreichend "sluggish", also noch zu schnell, in den intervillösen Räumen ist. Somit können sich die Post-Ring-Formen nicht entwickeln. Er beschrieb die verschiedenen Stadien der Infektion und der Reaktion des Retikulo-Endothelialen-Systems in der Plazenta folgendermaßen:

Zu Beginn einer Infektion findet sich eine massive Schizontenproduktion ohne oder nur mit sehr wenig Aktivierung des Retikulo-Endothelialen-Systems. Nach etwa einer Woche weiterhin gleichbleibender Schizontenproduktion aber setzt auch eine deutliche Retikulo-Endotheliale-Reaktion ein, wobei die Retikulo-Endothelialen-Zellen Pigment in feinen Granula oder kleinen Stücken ausweisen und im Gegensatz zu den vereinzelten Leukozyten keine degenerativen Veränderungen zeigen. Bei Weiterbestehen der Infektion über längere Zeit nimmt die Schizontenproduktion ab und die Reaktion des Retikulo-Endothelialen-Systems mit Auftreten von sogenannten "Prereticulo-endothelial-cells" und großen Mengen an Pigment so stark zu, daß auf Schnitten durch die Plazenta eine gräulich-rote, eitrig aussehende Flüssigkeit abtropft. Bei ebenfalls chronischem Verlauf unter gleichzeitiger Therapie, ohne daß die Parasiten alle vernichtet werden, findet sich eine geringe Schizontenproduktion und eine mäßige Retikulo-Endotheliale-Proliferation mit späten Formen der Retikulo-Endothelialen-Zellen; hierbei ist es nicht ungewöhnlich, daß die pigmentierten Retikulo-Endothelialen-Zellen in fibröse oder hyaline "deposits" eingebettet sind. Ein weiteres, wiederum anderes Bild zeigt die Plazenta, wenn nach einer bereits überstandenen Attacke eine erneute Infektion auftritt: neben mäßiger bis massiver Schizontenproduktion tritt auch eine ausgeprägte Retikulo-Endo-

theliale Proliferation auf. GARNHAM (12) zeigte auf, daß die Reaktionsweise des Retikulo-Endothelialen-Systems in der Plazenta abhängig ist von der Immunisationslage des Individuums. Alle Veränderungen, die oben beschrieben sind, fanden sich ausschließlich auf der mütterlichen Seite der Plazenta; die kindliche Seite war immer unauffällig.
GARNHAM ist der Ansicht, daß es sich bei den Retikulo-Endothelialen Zellen in der Plazenta um im Blut befindliche Lymphozyten handelt.

Er bemerkt in seiner Arbeit aus dem Jahre 1938, daß ... "in bestimmten Stadien der Malaria die intervillösen Räume, die nur Blut enthalten sollten, eine fast solide Masse von Retikulo-Endothelialen Zellen darstellen und daß es schwer zu verstehen ist, wie der Foetus ernährt wird. In der Tat scheinen viele Aborte bei Malaria eher durch den Tod des Foeten infolge mechanischer Behinderung des plazentaren Blutstroms bedingt zu sein als durch die direkte Wirkung von Malariatoxinen."

JELLIFFE (17) versuchte 1967 anläßlich eines Treffens der CIBA FOUNDATION STUDY GROUP NUTRITION AND INFECTION die durch die Malaria-Infektion der Plazenta bedingten Verluste an Sauerstoff dem Sauerstoffbedarf des Foeten gegenüberzustellen. MAEGRAITH (1948, zitiert nach JELLIFFE) schätzte den Sauerstoffverbrauch von Malaria-Parasiten auf 2 ml Sauerstoff pro Minute bei einem Befall von 2% aller roten Blutkörperchen. HYTTEN und LEITCH (1964, zitiert nach JELLIFFE) berechneten den Sauerstoffverbrauch eines Feten kurz vor der Geburt auf 12 ml O_2/min, den der Plazenta auf 3,7 ml O_2/min und den des Uterus auf 3,3 ml O_2/min. Wenn man einen Anteil von bis zu 60% befallener Erythrozyten zugrunde legt, wie GARNHAM (12) es 1938 nachweisen konnte, ist begreiflich, daß die Entwicklung des Foeten, was das O_2-Angebot betrifft, behindert ist. Nach MINKOWSKI (26) sind Sauerstoffsättigungsraten unter 50% in den Umbilikalvenen als kritische Grenze anzusehen, unter der es zu neurologischen Ausfällen kommt. Es sind jedoch keine derartigen Untersuchungen bei malaria-infizierter Plazanta bekannt.

Aus dem über die histopathologischen Veränderungen der malaria-infizierten Plazenta Gesagten und dem daraus zu folgernden geringeren O_2-Angebot an den Foeten kann angenommen werden, daß eine Malaria-Infektion der Plazenta zu einer Plazenta-Insuffizienz mit chronischem fetalem Distreß führen kann. Der Begriff "chronischer fetaler Distreß" (englisch: chronic fetal distress; französisch: souffrance foetale chronique) wurde 1963 von GRUENWALD (14) geprägt: "Für statistische Zwecke wurde der chronische foetale Distreß willkürlich definiert als das Ergebnis eines Mangelzustandes von genügend langer Dauer, um ein Defizit des Geburtsgewichtes von mindestens zwei Standardabweichungen vom Mittelwert für die entsprechende Schwangerschaftsdauer zu bewirken."

Der Einfluß der Malaria-Infektion der Plazenta auf die Gesundheit und besonders auf das Geburtsgewicht der Neugeborenen wird von den verschiedenen Autoren dennoch unterschiedlich eingeschätzt. Mehr als 20 Untersuchungen liegen vor, in denen Plazenten, Nabelschnurblut oder peripheres Blut der Mutter und des Neugeborenen auf Malaria-Erreger untersucht worden sind. Daneben sind zahlreiche Einzelfallmitteilungen über kongenitale Malaria und damit zwangsläufig verbundener Malaria-Infektion der Plazenta bekannt. Eine Auflistung der bisher erschienenen Mitteilungen zeigt in chronologischer Reihenfolge die Tabelle 16. Hierbei sind die Einzelfallmitteilungen nicht mit berücksichtigt.

Mit wenigen Ausnahmen sind alle Untersuchungen in Afrika oder Panama durchgeführt worden. Der größte Teil ist nicht unter der Fragestellung nach der Häufigkeit der Plazenta-Infektion mit Malaria durchgeführt worden. Ein Vergleich der vorliegenden Arbeit mit ihnen ist nur sehr vorsichtig vorzunehmen, da einige Autoren, insbesondere WALTON (40) aus Sierra Leone/Westafrika, mit den höchsten Zahlen an untersuchten Plazenten vorwiegend Mütter erfaßt, die annähernd regelmäßig pränatal untersucht wurden und auch Antimalariamittel während der Schwangerschaft erhielten.

Autor	Jahr	Ort	N	Plaz.+	pBM+	NS+ u.pBK+
Pezopoulos et.al.(30)	1907	Athen	6	5	6	
Clarke (8)	1915	Panama	404	19 4,75%	8 2,0%	1 0,25%
Blacklock u.Gordon (3)	1924	Sierra Leone	26	12 46%	4 15%	0
Blacklock u.Gordon (3)	1924	Sierra Leone	155	59 38%		
Weselko (43)	1924	Dalmatien	14	7	14	4
v.d.Branden (4)	1927	Belg.Kongo	55	1	31	0
Tonnard-Neumann(39)	1928	Panama		20%	5%	
Butler zitiert nach Covell	1930	Ghana	328	23%	18%	
Ladyjenski (20)	1931	UdSSR	8	5	8	6
Lombart (21)	1931	Belg.Kongo	50	25	27	1
Schwetz u. Peel (36)	1934	Belg.Kongo	56	74%	68%	6%
Schwetz (35)	1934	Belg.Kongo	83	58 69,9%	59 71,1%	2 2,4%
Garnham (12)	1938	Kenya	404	110 27,2%	122 30,2%	0
Preston (31)	1942	Kenya	ca.700	40 5,8%		
Walton (40)	1942 - 46	Sierra Leone	3581	4,8%	5,5%	
Perves, zitiert nach Covell	1943	Franz. Kamerun	661		44%	6%
Peel u. Hoof (29)	1948	Belg.Kongo	403	198 49,1%	218 54,1%	
Bruce-Chwatt (6)	1948 - 50	Lagos	551	123 22,3%	151 27,4%	

Tabelle 16

Fortsetzung S. 37

Autor	Jahr	Ort	N	Plaz.+	pBM+	NS+u.pBK+
Archibald (1)	1950 - 53	Süd-Nigeria	512	77 15%		
Archibald (2)	1958	Nord-Nigeria	440	62 14,1%		
Cannon (7)	1958	West-Nigeria	392	130 33%		
Spitz (38)	1959	Ost-Nigeria	576	136 23,7%		
McLaren u. Ward (24)	1962	Tanganyika	400	21,5%		
Jelliffe (16,17,18)	1965	Uganda	570	92 16,1%	5,6%	1 0,17%
Eigene Untersuchung	1973 - 74	Elfenbeinküste	171	106 62%	58 34%	0

Tabelle 16: Auflistung der wesentlichsten Veröffentlichungen über Malaria-infizierte Plazenten.
N = Anzahl der untersuchten Mütter bzw. Plazenten.
Plaz.+ = Anzahl der gefundenen plazentaren Malaria-infektionen.
pBM+ = Anzahl der Mütter mit Malariaerregern im peripheren Blut.
NS+ und pBK+ = Anzahl der Kinder, bei denen im Nabelschnurblut oder im peripheren Blut Malaria-erreger gefunden wurden. Darunter teilweise oder auch ausschließlich die entsprechenden Prozent-angaben.

Zum anderen datiert der Großteil der Veröffentlichungen aus der Kolonialzeit, in der bekanntermaßen die Fluktuation der Bevölkerung und insbesondere eine Landflucht der einheimischen Bevölkerung noch keine so große Rolle spielte wie in der Zeit nach 1960, nach der Unabhängigkeit der meisten Kolonien. Das bedeutet, wie unten näher ausgeführt wird, daß die Immunitäts-

lage der Individuen sich verändert hat. Aber schon aus den Untersuchungen in den unterschiedlichen Teilen Nigerias (BRUCE-CHWATT (6) 1952 in Lagos, ARCHIBALD (1 und 2) 1956 in Süd-Nigeria und 1958 in Nord-Nigeria, CANNON (7) 1958 in West-Nigeria und SPITZ (38) 1959 in Ost-Nigeria) sind Unterschiede im Prozentanteil der Malaria-Infektion der Plazenta zwischen 14,1% und 33% zu erkennen. Insgesamt schwankt die Häufigkeit zwischen 4,8% bei WALTON (40) und 74% bei SCHWETZ und PEEL (36), wenn die Untersuchungen mitberücksichtigt werden, die ausschließlich mit dem Ziel durchgeführt wurden, zur Frage der kongenitalen Malaria Stellung zu nehmen. Die vorliegende Untersuchung tendiert zu einem höheren Prozentanteil an Malaria-Infektionen der Plazenten und erbrachte einen teilweise doppelt so hohen Anteil an positiven Plazenten wie die Untersuchungen in Nigeria. Allerdings schränkt z. B. ARCHIBALD (2) in seiner Veröffentlichung 1958 ein, daß es sich bei den insgesamt 484 untersuchten Müttern um eine augenscheinlich selektierte Bevölkerungsgruppe handelte, die in medizinischen Institutionen entbunden wurden. BRUCE-CHWATT (6) und CANNON (7) hingegen schlossen alle Mütter, die Antimalariamittel genommen hatten, aus. SPITZ (38) macht keine Angaben darüber, ob die untersuchten Mütter Antimalariamittel nahmen oder nicht.

Die vorliegende Untersuchung erbrachte in 62% einen Malarianachweis im mütterlichen Teil der Plazenta. Im Vergleich mit den Ergebnissen der obengenannten Autoren ist dies ein hoher Prozentsatz, der teilweise durch die oben beschriebenen Schwierigkeiten eines Vergleiches der Untersuchungen erklärt werden kann. Jedoch könnte dieser hohe Prozentsatz auch durch eine veränderte bzw. grundsätzlich unterschiedliche Immunitätslage der Bevölkerungsgruppe hervorgerufen worden sein. Wie oben beschrieben, lebt schätzungsweise die Hälfte der Bevölkerung erst seit maximal zehn Jahren in Abidjan, viele der Hinzugezogenen stammen aus der Savanne und sogar teilweise aus der Sahel-Zone. Die Elfenbeinküste liegt in dem Gebiet, in dem Plasmodium falciparum vorherrscht, während in den Ländern weiter nördlich, vor allem in der Sahel-Zone, vermehrt Plasmodium vivax vorkommt. Es ist

verständlich, daß Bevölkerungsgruppen aus Gegenden, die keine hyperendemische Zone für Plasmodium falciparum darstellen, eine bedeutend schlechtere Immunitätslage aufweisen als diejenigen, die ständig in dem betreffenden hyperendemischen Gebiet leben.

4.1. Immunologische Aspekte:

Eine erworbene Immunität gegen Malaria wurde unter anderem von GARNHAM (13) 1949, COVELL (10) 1950, JONES (19) 1950, BRUCE-CHWATT (6) 1952, COLBOURN (9) 1955, ARCHIBALD (1 und 2) 1956 und 1958 und BROWN (5) 1969 nachgewiesen. Schon GARNHAM (12) versuchte in seinen Untersuchungen 1938 die oben mitgeteilten Befunde in der Plazenta in Beziehung zum jeweiligen Grad der Immunität zu setzen. Diese zelluläre Immunität, die nach GARNHAM bei Graviden vorwiegend in der Plazenta stattfindet und nach TALIAFERRO (1937, zitiert nach GARNHAM) ihren Sitz auch in den Kupferschen Sternzellen der Leber und den Phagozyten der Milz hat, soll dazu führen, daß bei Graviden, die vorher nie mit Malaria-Erregern Kontakt hatten, erst nach einer Woche eine Proliferation des Retikulo-Endothelialen Systems in der Plazenta erfolgt. Bei vorbestehender, aber nicht perfekter Immunität nimmt die Retikulo-Endotheliale Aktivierung zu, um dann bei perfekter Immunität wieder gleich Null zu werden. Die Übergänge sind naturgemäß fließend. Im hier betrachteten Zusammenhang sind zwei der sieben von GARNHAM (12) differenzierten Gruppen von Bedeutung.

1. Chronischer Verlauf mit anfangs positivem Malaria-Nachweis im peripheren Blut und in der älteren Schwangerschaft negativem Befund im peripheren Blut bei geringer Schizontenproduktion und mäßiger Proliferation des Retikulo-Endothelialen Systems in der Plazenta; hierbei schätzt GARNHAM den Grad der Immunität auf "sehr gut",
2. bei "perfect premunition" kommt es zu gelegentlichem Nachweis von Malaria-Erregern im peripheren Blut, ohne daß Schizonten in der Plazenta nachweisbar sind. Die Proliferation des Retikulo-Endothelialen Systems ist kaum vorhanden.

Aus diesen Ergebnissen von GARNHAM lassen sich mit Einschränkung die unterschiedlichen Ergebnisse der Autoren hinsichtlich der Häufigkeit des Malaria-Nachweises im peripheren Blut und in der Plazenta erklären:
In einer Bevölkerung mit einer weitgehend perfekten Immunitätslage wird im peripheren Blut ein höherer Anteil an Malaria-Nachweisen als in der Plazenta zu erwarten sein, bei relativ guter Immunität hingegen ein Überwiegen des Anteils an positiven Plazenta-Abstrichen. Der insgesamt sehr hohe Anteil an positiven Befunden in der hier vorgelegten Untersuchung erklärt sich wahrscheinlich daraus, daß auf Grund der noch relativ kurzen Verweildauer in einem hyperendemischen Gebiet nur ein verhältnismäßig geringer Anteil der Bevölkerung eine perfekte oder weitgehend perfekte Immunität aufweist.

COLBOURN (9) wies 1955 in seiner Untersuchung über Malaria bei Studenten, die nach durchschnittlich 5-jährigem Aufenthalt in Großbritannien nach Accra/Ghana zurückkehrten, ebenfalls darauf hin, daß sie nicht mehr die Immunität besaßen, die eine Kontrollgruppe, die West-Afrika nie verlassen hatte, aufwies,und häufiger und ernster an Malaria erkrankten.

4.2. Kongenitale Malaria und Frühgeburten:

Obwohl bei der hier vorgelegten Untersuchung 106 Plazenten mit Malaria infiziert waren, fand sich doch in keinem Fall ein positiver Malaria-Nachweis im Nabelschnurblut oder im peripheren Blut des Neugeborenen. Dennoch gibt es keinen Zweifel, daß kongenitale Malaria auftritt. COVELL (10) hat in seiner Übersicht aus dem Jahre 1950 die Fälle aus der Literatur bis zu diesem Zeitpunkt zusammengestellt und kommt zu dem Schluß, daß trotz der Häufigkeit der Malaria-Infektion der Plazenta die kongenitale Malaria ein relativ seltenes Ereignis ist. Genaue Prozentzahlen über die Häufigkeit sind nicht anzugeben, da, wie bereits oben aufgeführt, die Untersuchungen nicht gut miteinander zu vergleichen sind. Es kann jedoch geschätzt werden, daß bei einer einheimischen Bevölkerung in einem hyperendemischen Gebiet kongenitale Malaria in weit unter 1% der Geburten und in 1 - 4%

der infizierten Plazenten auftritt. Dieser Prozentsatz steigt wahrscheinlich mit abnehmender Immunität der Mutter. Gleichzeitig besteht nach OOMEN und SMULDERS (28), die 1960 bei 350 Frühgeburten in 19 Fällen innerhalb der ersten fünf Lebenstage bei Neugeborenen Malaria-Parasiten im peripheren Blut nachwiesen, der Verdacht, daß bei Frühgeburten eine kongenitale Malaria häufiger auftritt. Eine kongenitale Immunität für die ersten Lebenswochen konnte BROWN (1969) nachweisen.

Die Frage, ob eine Malaria-Infektion der Plazenta gehäuft zu Aborten und Totgeburten führen kann, wird in der Literatur kontrovers beantwortet. In der vorliegenden Untersuchung wurde dieser Fragenkomplex nicht bearbeitet. Das Spektrum der Meinungen reicht von SCHWETZ (35), der annimmt, daß in einem endemischen Gebiet bei der einheimischen Bevölkerung eine Plazenta-Infektion mit Malaria keinerlei Schaden für Schwangerschaft und Foetus mit sich bringt und GARNHAM (12, 13), der sagt, daß Malaria-Infektionen der Mutter selten zu Totgeburten führen, bis zu Autoren wie CLARKE (8), BLACKLOCK und GORDON (3), WICKRAMASURIJA (44), BRUCE-CHWATT (6) und ARCHIBALD (1 und 2), um nur einige zu nennen, die der mütterlichen Malaria-Infektion und besonders der Plazenta-Infektion bei Aborten, Totgeburten und der perinatalen Mortalität eine entscheidende Rolle zusprechen.

4.3. Plazentale Malaria-Infektion und Geburtsgewicht:

Erst 1952 war BRUCE-CHWATT (6) anläßlich einer Untersuchung über Malaria bei Kindern in Süd-Nigeria aufgefallen, daß Neugeborene von Müttern mit malaria-infizierter Plazenta ein statistisch signifikant niedrigeres Geburtsgewicht aufwiesen als Neugeborene ohne mütterliche Infektion mit Malaria. Seitdem sind sechs weitere Untersuchungen veröffentlicht worden. Tabelle 17 zeigt die Zusammenstellung aller Ergebnisse im Vergleich mit den eigenen. Allen Untersuchungen ist gemeinsam, daß eine mehr oder weniger deutliche Differenz des mittleren Geburtsgewichtes zugunsten der Neugeborenen ohne mütterliche Malaria-Infektion besteht.

Autor	N	Plazenta pos.		Mittleres Geburtsgewicht		Differenz des mittl. Geburtsgewichtes
		N	%	Plaz.neg.	Plaz.pos.	
Bruce-Chwatt (1952)	310	73	23,5	3048	2903	+145
Archibald (1956)	463	68	14,7	2892	2722	+170
Archibald (1958)	440	62	14,1	3076	2773	+298
Cannon (1958)	392	130	33,2	2920	2610	+310
Spitz (1959)	576	136	23,6	-	-	+ 89
McLaren u. Ward (1962)	400	86	21,5	3092	3037	+ 55
Jelliffe (1965	570	92	16,1	3063	2805	+263
Eigene Untersuchung (1973/74)	171	106	62	3139	2814	+325

Tabelle 17: Zusammenstellung der bisherigen Studien über den Zusammenhang zwischen Malaria-Infektion der Plazenta und Geburtsgewicht.

Anhand dieser Daten könnte leicht der Eindruck entstehen, daß es als gesichert angesehen werden kann, eine Malaria-Infektion der Plazenta führe zu einer Reduktion des Geburtsgewichtes. McLAREN und WARD (24), die 1962 in ihrer Untersuchung eine Geburtsgewichtsdifferenz von 55 g zwischen den Kindern nicht-infizierter und infizierter Plazenten fanden, bezweifelten jedoch, daß diese Differenz nur zu Lasten der Malaria-Infektion gehe. Sie führten zwei gewichtige Ergebnisse an, die jedes für sich eine Erniedrigung des Geburtsgewichtes bewirken:

1. der hohe Anteil von Primiparae unter den Müttern mit malaria-infizierter Plazenta und
2. das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes bei den Neugeborenen von Müttern mit Malaria-Infektion der Plazenta.

Zum ersten Punkt zeigt die hier vorgelegte Untersuchung, daß ebenfalls der Anteil der Primiparae unter den Müttern mit Malaria-Infektion der Plazenta außerordentlich hoch ist: die 44 Primiparae der 171 Untersuchten entsprechen 25,7%, während der Anteil der Primiparae an den Müttern mit plazentarer Malaria-Infektion 31,1% beträgt. Anders ausgedrückt wird die Disposition der Primiparae zu plazentaren Malaria-Infektionen noch deutlicher: bei 3/4 aller Primiparae gelang ein Malaria-Nachweis in der Plazenta.

Aus den angeführten sieben Untersuchungen lassen sich nur bei ARCHIBALD (2), CANNON (7), SPITZ (38) und JELLIFFE (16, 17, 18) die entsprechenden Daten ermitteln; sie sind in Tabelle 18 aufgeführt.

Autoren	Gesamtzahl	1.Para	%	Gesamt pos.	1.Para	%
ARCHIBALD(2)	463	173	37,4	62	35	56,5
CANNON (7)	392	120	30,6	130	75	57,7
SPITZ (38)	576	129	22,4	136	47	34,6
JELLIFFE (16,17,18)	570	115	20,2	92	25	27,2
Eigene	171	44	25,7	106	33	31,1

Tabelle 18: Vergleich bisher bekannter Ergebnisse hinsichtlich Prozentsatz der Primiparae von allen Untersuchten und Prozentsatz der Plazenta-positiven Primiparae von allen Plazenta-positiven Müttern.

Aus allen vorliegenden Daten ergibt sich also eine eindeutige Disposition der Primiparae zu plazentaren Malaria-Infektionen. Eine Erklärung für diese Tatsache könnte sein, daß mit zunehmendem Alter der Mütter die Immunität gegenüber Malaria immer besser wird und schließlich fast perfekt ist. Nur JELLIFFE (16, 17, 18) veröffentlichte Daten darüber, da ihr mit genügender Sicherheit das Alter der Mütter bekannt war. Sie fand, daß 18,1% der Mütter unter 25 Jahren und nur 13,1% der Mütter über 25 Jahren malaria-infizierte Plazenten aufwiesen. Wesentlicher für die Frage der Immunität bei Schwangeren scheinen die Untersuchungen von McGREGOR, ROWE, WILSON und BILLEWICZ (23) aus dem Jahre 1970 zu sein. Diese Autoren konnten in Gambia in einer ländlichen Gegend zeigen, daß gegen Ende der Schwangerschaft der Immun-Globulin-G-Gehalt im Blut kontinuierlich abnimmt. Da aber in dieser Immunglobulin-Fraktion Antikörper gegen Malaria vorkommen, liegt der Schluß nahe, daß diese die Ursache für ein Sinken des Immunitätsgrades in der Schwangerschaft sind. Demgegenüber steht allerdings auch ein Abfall der Konzentration der Immunglobuline A und G gegen Ende der Schwangerschaft. Es ist demnach nicht abwegig, anzunehmen, daß eine Erniedrigung der Immunglobulin-Konzentration allein durch die allmähliche Zunahme des Plasmavolumens und der extrazellulären Flüssigkeit

während der Schwangerschaft hervorgerufen wird, wobei die Gesamtmenge der Immunglobuline im Körper konstant bleibt.

SCOTT und USHER (37) fanden 1966 bei einer Analyse von 3 714 Neugeborenen in Montreal (Kanada), daß in 7,4% eine leichte und in 2,6% eine mäßige "foetale Mangelernährung" (fetal malnutrition) vorlag. Sie gebrauchten den Begriff "fetal malnutrition" für Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht in Bezug auf das Schwangerschaftsalter und für Kinder mit "soft tissue wasting". Insgesamt traf also auf 10% der Neugeborenen diese Definition zu. Sie fanden bei der Suche nach ätiologischen Faktoren, daß bei den 1 162 Primiparae ihrer Untersuchung in 13,5% eine foetale Mangelernährung vorlag, gegenüber 8,4% bei allen Mehrgebärenden. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.
Die Ergebnisse dieser Autoren scheinen für die Annahme von McLAREN und WARD (24) zu sprechen, daß der Geburtsrang eine größere Rolle für die Erniedrigung des Geburtsgewichtes spielt als die Malaria-Infektion der Plazenta.

Es kann also gesagt werden, daß es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Erklärung dafür gibt, warum Primiparae häufiger eine Malaria-Infektion der Plazenta erleiden. Nach BROWN (5) in seiner 1969 erschienenen ausführlichen Untersuchung über die Immunität bei Malaria gibt es keine Hinweise für eine Herabsetzung der Immunität bei Schwangeren, zumal der Antikörpertiter zum Zeitpunkt der Erreichung des gebärfähigen Alters für den Rest des Lebens bei gleichbleibender Exposition in etwa konstant bleibt.

Unterstellt man, daß der Einfluß der Parität auf das Geburtsgewicht der Kinder von Müttern mit malaria-infizierter Plazenta größer ist als der Einfluß der Infektion, dürften beim Weglassen der Primiparae keine wesentlichen Geburtsdifferenzen zwischen den Gruppen mit infizierten und nicht-infizierten Plazenten bestehen. Nur JELLIFFE (17) hat die Geburtsgewichte auch nach der Parität aufgeschlüsselt, so daß ein Vergleich unserer Ergebnisse nur mit den ihren möglich ist.

Tabelle 19 zeigt, daß auch nach Weglassen der Primiparae in beiden Untersuchungen eine deutliche Geburtsgewichtsdifferenz von über 200 g auftritt. Somit scheinen die Einwände von McLAREN und WARD (24), daß der hohe Anteil von Primiparae unter den Müttern mit malaria-infizierten Plazenten ein wesentlicher Grund für das niedrigere Geburtsgewicht dieser Gruppe ist, durch die Untersuchungen von JELLIFFE und die hier vorgelegten Ergebnisse widerlegt.

	Plazenta positiv		Plazenta negativ	
	N	MGGW	N	MGGW
JELLIFFE	67	2894 Differenz 216 g	387	3110
Eigene Untersuchung	73	2927 Differenz 275 g	54	3202

Tabelle 19: Geburtsgewichtsdifferenzen zwischen Multiparae mit und ohne Malaria-Infektion der Plazenta. N = Anzahl, MGGW = Mittleres Geburtsgewicht.

Zum zweiten Punkt von McLAREN und WARD (24), der ihrer Ansicht nach dagegen spricht, daß eine Malaria-Infektion der Plazenta die Erniedrigung des Geburtsgewichtes bewirkt, nämlich das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei den Neugeborenen von Müttern mit Malaria-Infektion der Plazenta, lassen sich Zahlen nur aus den Arbeiten von McLAREN und WARD (24) (1962) und JELLIFFE (16, 17, 18) (1966 und 1967) heranziehen. Diese sind zusammen mit den eigenen Ergebnissen in der Tabelle 20 aufgeführt.

	alle Untersuchten	alle Untersuchten mit Plazentainfektion
McLAREN u.WARD	49,25%	44,20%
JELLIFFE	53,16%	44,57%
eigene Untersuchung	53,80%	49%

Tabelle 20: Prozentanteil der männlichen Neugeborenen an allen Untersuchten und an den mit Malaria-Nachweis in den Plazenten.

Allen drei Untersuchungen ist gemeinsam, daß der Anteil der männlichen Neugeborenen in der Gruppe mit infizierter Plazenta niedriger ist, als von der Gesamtgruppe her zu erwarten ist. McLAREN und WARD (24) versuchen den Einwand, daß vielleicht mehr männliche Feten als weibliche bei Malaria-Infektionen der Plazenta intrauterin absterben, dadurch zu entkräften, daß sie behaupten, daß es nicht nachgewiesen sei, daß eine Malaria-Infektion der Mutter überhaupt zu einer Schädigung des Feten führt. Eine ähnliche Auffassung vertreten, um nur einige zu nennen, SCHWETZ und PEEL (36)1934 und BRUCE-CHWATT (6) 1952. Demgegenüber vertritt COVELL (10) in seiner Übersicht über kongenitale Malaria 1950 die Auffassung, daß eine Malaria-Infektion der Mutter eine häufige Ursache für Aborte, Fehlgeburten und Totgeburten darstellt. Er führt zwei eindrückliche Beispiele an:

CHRISTOPHERS (zitiert nach COVELL) berichtete, daß in Amritsar, Punjab, Indien, im Jahre 1908 anläßlich einer großen Malaria-Epidemie eine Zunahme der Aborte, Fehlgeburten, Totgeburten und vorzeitigen Geburtsbeginne um 500% beobachtet wurde. Er schätzte, daß die Malaria bei insgesamt 4 600 Schwangeren zu 300 Frühgeburten und 1 100 Totgeburten geführt habe.

Als zweites Beispiel führte COVELL die Ceylon-Epidemie 1934-1935 an. WICKRAMASURIJA (1937) schloß aus seinen Beobachtungen anläßlich dieser Epidemie, daß Malaria per se abortiv wirkte, daß Malaria intrauterinen Tod über drei Mechanismen auslöste:

a) massive Plazenta-Infektion,
b) konstant hohe Temperatur und
c) direkte Infektion des Feten,

und daß die Malaria zu perinatalen mütterlichen Komplikationen führte. Es ist allerdings einzuwenden, daß die Bevölkerung zum Zeitpunkt der Infektion wahrscheinlich keine gute Immunitätslage aufwies.
WESELKO (43) 1922, WELCH (42) 1924, BLACKLOCK und GORDON (3) 1925 und GARNHAM (12) 1938, um nur einige zu nennen, bezweifeln nicht, daß Malaria-Infektion während der Schwangerschaft den Feten schädigen.

Gegen die Annahme von McLAREN und WARD (24) sprechen weiterhin auch folgende Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung: So finden sich zwar Geburtsgewichtsdifferenzen zwischen allen männlichen und weiblichen Neugeborenen und auch zwischen den Neugeborenen von Primiparae und Multiparae, aber wesentlicher ist, daß alle Geburtsränge ein höheres mittleres Geburtsgewicht für Neugeborene von Müttern ohne Malaria-Infektion der Plazenta aufwiesen.

In der Literatur sind zwei weitere Arbeiten erschienen, die in diesem Zusammenhang wesentlich sind und den Zusammenhang zwischen Malaria-Infektion der Mutter und niedrigem Geburtsgewicht beweisen. Bei beiden Untersuchungen wurden aber weder die Plazenten noch das periphere Blut der Mütter und Kinder systematisch untersucht.

Die erste Untersuchung wurde von MORLEY, WOODLAND und CUTHBERTON (27) 1964 veröffentlicht. Von 1957 an wurden in einem Dorf 160 km nord-östlich von Ibadan, Nigeria, über einen Zeitraum von 20 Monaten alle Schwangeren registriert und in zwei Gruppen eingeteilt, von denen die eine Gruppe, insgesamt 217 Schwangere, monatlich 50 mg Pyrimethamin erhielt und die andere Gruppe, insgesamt 212 Schwangere, Placebo. Wenn eine der Schwangeren unabhängig von der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit in der Sprechstunde mit Fieber erschien, erhielt sie 600 mg Chloroquin-Sulfat als einmalige Dosis. Leider berichten die Autoren nicht, wie oft und zu welchem Prozentsatz Frauen aus beiden Gruppen mit Fieber in die Sprechstunde kamen, so daß keine Aussagen gemacht werden können, in welchem Maße auch die nicht präventiv behandelten Schwangeren gegen Malaria-Infektionen geschützt waren.
Die Autoren fanden u. a., daß die durchschnittliche Gewichtszunahme der Schwangeren mit Pyrimethamin 450 g höher lag als die der Schwangeren ohne Pyrimethamin. Das mittlere Geburtsgewicht der Neugeborenen von Müttern mit Pyrimethamin lag 157 g höher als das der Neugeborenen in der Placebo-Gruppe. Bei einer Aufschlüsselung nach Geburtsrängen und Geschlecht zeigten

sich folgende Ergebnisse: die Mädchen von Primiparae und beide Geschlechter von 5. und Mehrparae zeigten die deutlichsten Gewichtsdifferenzen von über 200 g.

Die Autoren untersuchten weiter 115 Plazenten der Pyrimethamin-Gruppe auf Malaria-Erreger und fanden nur in einem Falle eine Infektion, während bei 105 Plazenten der Placebo-Gruppe in 18 Fällen Malaria-Erreger gefunden wurden. Von diesen Kindern waren 13 männlich, 4 weiblich und über ein weiteres lagen keine Angaben vor. Das mittlere Geburtsgewicht der 13 männlichen Neugeborenen von 2 551 g lag um 295 g unter dem mittleren Geburtsgewicht aller männlichen Neugeborenen der Placebo-Gruppe; das mittlere Geburtsgewicht der 4 weiblichen Neugeborenen von 2 664 g lag um 95 g unter dem aller weiblichen Neugeborenen der Placebo-Gruppe. Hieraus ist abzuleiten, daß ein wesentlicher Grund für die Erniedrigung des mittleren Geburtsgewichts der Placebo-Gruppe in den äußerst niedrigen Geburtsgewichten der Neugeborenen mit mütterlicher Plazenta-Infektion mit Malaria liegt.

Die zweite Untersuchung wurde von McGREGOR und AVERY (22) 1974 publiziert. Auf den British Solomon Islands wurde ab 1962 eine Antimalariakampagne mit DDT-Sprühen durchgeführt, wobei eine der Hauptinseln, Malaita, ausgespart blieb. Ab 1968 standen verläßliche Daten über Geburtsgewicht und Geburtsränge zur Verfügung; sie zeigten, daß in diesem Jahr die Neugeborenen auf Malaita durchschnittlich 149 g leichter waren als auf den übrigen Inseln, wobei die Geburtsgewichtsdifferenz bei Primiparae noch höher lag. Im Juli 1970, im Januar und Juli 1971 wurden jeweils Kampagnen gegen Malaria-Infektionen mittels DDT-Sprühen über Malaita durchgeführt. Im Jahre 1972 konnte keine Kampagne durchgeführt werden, da nicht ausreichend DDT zur Verfügung stand. Das Ergebnis dieser drei Malaria-Bekämpfungsaktionen war nach den Autoren eine sehr beträchtliche, wenn nicht sogar vollständige Unterbrechung der Malaria-Infektionen. Die Wirkung dieser Maßnahmen auf das niedrigere Geburtsgewicht der Neugeborenen auf Malaita war frappierend: Die zusammengefaßten und gering modifizierten Tables II und III

der Veröffentlichung von McGREGOR und AVERY in Tabelle 21 zeigen ein Ansteigen der durchschnittlichen Geburtsgewichte zwischen 1969 und 1971 um 165 g bei allen Neugeborenen auf Malaita und um 253 g bei allen Erstgeborenen, während im Jahre 1972 wieder ein Abfall der Geburtsgewichte zu verzeichnen ist, den die Autoren als Effekt der unterbrochenen DDT-Kampagnen werten.

	1969	1970	1971	1972
Anzahl der Neugeborenen	970	1073	1162	1469
MGGW	2869	2909	3034	2994
% der Neugeborenen unter 2500 g	21	20	12	14
Anzahl der Erstgeborenen	191	232	263	337
MGGW	2577	2671	2830	2829
% der Erstgeborenen unter 2500 g	41	31	21	19

Tabelle 21: Vergleich der Geburtsgewichte auf der Insel Malaita vor, während und nach einer Malaria-bekämpfungsaktion mit DDT (nach J.D.McGREGOR, J.G.AVERY, Malaria Transmission and Fetal Growth, Brit. Med. J. 1974, 433-436)

Diese Untersuchung zeigte ebenfalls sehr deutlich den Einfluß der Malaria-Infektion auf das Geburtsgewicht und noch eindrücklicher auf den Prozentsatz der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g. Die Unterschiede im Prozentsatz zwischen den Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, zwischen denen mit mütterlicher Malaria-Infektion der Plazenta einerseits und denen ohne Infektion der Mutter sowie die Differenz dieser Prozentsätze zeigt Tabelle 22 für die verschiedenen Untersuchungen.

	Plazenta pos.	Plazenta neg.	Differenz
Bruce-Chwatt 1952 (6)	20,5	11,0	9,5
Archibald 1956 (17)	29,4	16,5	12,9
Archibald 1958 (2)	21,0	8,2	12,8
Cannon 1958 (7)	36,9	12,2	24,7
Spitz (38) 1959	41,2	27,0	14,2
McLaren u.Ward 1962(24)	14,0	7,3	6,7
Jelliffe 1967 (17)	19,6	10,0	9,6
Eigene Ergebnisse(1973/74)	19,8	3,1	16,7

Tabelle 22: Vergleich der bisher erschienenen Untersuchungen mit den eigenen Ergebnissen: Prozentsatz der Neugeborenen mit Geburtsgewicht unter 2500 g mit und ohne mütterliche Plazenta-Infektion an Malaria.

Allen vorangegangenen und besprochenen Studien ist gemeinsam, daß die Geburtsgewichte und ihre Differenzen hauptsächlich an Populationen gewonnen wurden, die ständig in dem entsprechenden Gebiet gelebt haben und somit eine einheitliche, der jeweiligen Malaria-Durchseuchung und den Malaria-Untergruppen entsprechende Immunität aufwiesen. Die oben dargestellten, z. T. gänzlich unterschiedlichen Immunitätslagen könnten die in ihren Einzelheiten doch sehr differenten Ergebnisse erklären. Auch die hier vorgelegte Untersuchung fällt insofern aus dem Rahmen, als, wie oben aufgezeigt, eine Bevölkerung vorlag, die eine noch nicht gute oder auch nur ausreichende Immunität für dieses spezifische Gebiet besaß. Allen Untersuchungen gemeinsam ist aber, daß sie die Noxe Malaria-Infektion der Plazenta als eine wesentliche Ursache der niedrigen Geburtsgewichte in malaria-verseuchten Gebieten identifizieren. Umso erstaunlicher ist es, daß es bis heute noch nicht Allgemeingut der Präventivmedizin in den betroffenen Ländern ist, prophylaktisch allen Schwangeren Anti-Malaria-Mittel zu geben.

Noch stärker als die einheimische Bevölkerung sind natürlich schwangere Nicht-Einheimische, also vorwiegend Europäerinnen, und ihre Feten durch Malaria-Infektionen gefährdet, so daß es die Aufgabe des behandelnden Geburtshelfers sein muß, die Gefährdung durch eine Malaria-Infektion möglichst auszuschalten.

5. Zusammenfassung

Bei der Untersuchung von 171 Patienten gelang in 106 Fällen, entsprechend 62%, der Nachweis von Malaria-Erregern auf der mütterlichen Seite der Plazenta. Bei 155 Müttern konnte auch das periphere Blut untersucht werden, hierbei fand sich 58 mal ein Nachweis von Malaria-Erregern, entsprechend 37,4%. Bei Untersuchungen im Nabelschnurblut und im peripheren Blut der Kinder konnte niemals Malaria nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in Beziehung gesetzt zum Geburtsgewicht der Neugeborenen, zum Geburtsrang und zum Geschlecht.

Es zeigte sich, daß die mittleren Geburtsgewichte der Neugeborenen mit malariainfizierten Plazenten insgesamt 325 g niedriger lagen als die der Neugeborenen mit nicht-infizierten Plazenten. Der Median lag um 295 g höher bei den nicht-infizierten. Bei der Aufschlüsselung nach Geschlechtern zeigte sich ebenfalls eine signifikante Differenz zugunsten der Neugeborenen mit nicht-infizierten Plazenten. Bei einem Vergleich der verschiedenen Geburtsränge fand sich nur in der Gruppe der 4. Parae und der 5. und Mehrgebärenden kein signifikanter Gewichtsunterschied zwischen Neugeborenen mit malaria-infizierten und nicht-infizierten Plazenten.
Das auffallendste Ergebnis war jedoch die Tatsache, daß von 23 Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, sogenannte "low-birth-weight"-Neugeborene, 21 von Müttern mit infizierter Plazenta stammten.

Die unterschiedlich hohen Prozentsätze des Malariabefalls der Plazenten anhand der Literatur sind am ehesten auf eine unterschiedliche immunologische Ausgangslage zurückzuführen. Hierbei unterschied sich das untersuchte Patientengut von den vorher publizierten Untersuchungen dadurch, daß die Immunitätslage insgesamt wegen einer erst kurzen Verweildauer in

einem hyperendemischen Gebiet relativ schlecht war.

Es wird darauf hingewiesen, daß eine Malaria-Infektion der Plazenta auch heute noch eine wesentliche Ursache des niedrigen Geburtsgewichtes in malariaverseuchten Gebieten der Erde ist. Es wird empfohlen, in der Schwangerschaft auch präventiv Antimalariamittel bei exponierten Frauen anzuwenden.

6. LITERATURÜBERSICHT:

1. ARCHIBALD, H. Munro: The Influence of Malarial Infection of the Placenta on the Incidence of Prematurity. Bulletin of the World Health Organisation 15, 842 (1956)

2. ARCHIBALD, H. Munro: Influence of Maternal Malaria on Newborn Infants. British Medical Journal 2, 1512-1514(1958)

3. BLACKLOCK,B.;GORDON, R.M.: Malarial Parasites in the Placental Blood. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 19, 37-45 (1925)

4. BRANDEN, F.van den: Recherches sur la malaria congénitale, faites au Congo Belge. Bulletin de la Société des Pathologie Exotique et de ses filiales 20, 338-342 (1927)

5. BROWN, Ivor N.: Immunological Aspects of Malaria Infection. Advances in Immunology 11, 267-349 (1969)

6. BRUCE-CHWATT, L.J.: Malaria in Infants and Children in Southern Nigeria. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 46, 172-200 (1952)

7. CANNON, D.S.H.: Malaria and Prematurity in the Western Region of Nigeria. British Medical Journal 2, 877-878 (1958)

8. CLARKE, H.C.: The Diagnostic Value of the Placental Blood Film in aestivo-autumnal Malaria. Journal of Experimental Medicine 22, 427-445 (1915)

9. COLBOURNE, M.J.: Malaria in Gold Coast Students on their Return from the United Kingdom. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 49, No.5, 483-487 (1955)

10. COVELL, Sir G.: Congenital Malaria. Tropical Disease Bulletin 47, 1147-1167 (1950)

11. CRUMP, E.P.; HORTON, C.P.; MASUOKA, J.; RYAN, D.: Growth and Development: I. Relation of Birth Weight in Negro Infants to Sex, Maternal Age, Parity, Prenatal Care, and Socio-economic Status. Journal of Pediatrics 51, 678-697

12. GARNHAM, P.C.C.: The Placenta in Malaria with Special Reference to Reticulo-endothelial Immunity. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol. 32, No.1, 13-34 (1938)

13. GARNHAM. P.C.C.: Malaria Immunity in Africans: Effects in Infancy and Early Childhood. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 43, 47-61 (1949)

14. GRUENWALD, P.: Chronic Fetal Distress and Placental Insufficiency. Biology Neonat. 5, 215-265 (1963)

15. HOLLINGWORTH, M.J.: The Birth Weights of African and European Babies born in Ghana. West African Medical Journal 9, 256-259 (1960)

16. JELLIFFE, E.F.P.: Malaria Infection of the Placenta and Low Birth Weight. Journal of Tropical Pediatrics 12, 15 (1966)

17. JELLIFFE, E.F.P.: Placental Malaria and Growth Failure. Ciba Foundation Study Group No.31, Nutrition and Infection 18-40, 1967, Churchill, London

18. JELLIFFE, E.F.P.: Low Birth-Weight and Malarial Infection of the Placenta. Bulletin of the World Health Organisation 39, 69-78 (1968)

19. JONES, B.S.: Congenital Malaria, Report of Three Cases. British Medical Journal 1, 439-441 (1950)

20. LADYJENSKI, P.M.: Malaria in Children in the Dniestr-Region; zitiert in Tropical Disease Bulletin Vol.28, 588-589 (1931)

21. LOMBART, H.: La Malaria Congénitale chez les Noirs d' Elisabethville. Annals de la Société Belge de Médecine Tropicale 11, 315-319 (1931)

22. McGREGOR, I.D.; AVERY, J.G.: Malaria Transmission and Fetal Growth. British Medical Journal 3,1661-1666 (1974)

23. McGREGOR, A.;ROWE, D.S.; WILSON, M.E.;BILLEWICZ, W.Z.: Plasma Immunoglobulin Concentrations in an African

(Gambian) Community in Relation to Season, Malaria and other Infections, and Pregnancy. Clinical Experimental Immunology 7, 51-74 (1970)

24. McLAREN, D.S.; WARD, P.G.: Malaria Infection of the Placenta and Fetal Nutrition. East African Medical Journal Vol. 39, No.5, 182-189 (1962)

25. MEREDITH, H.V.: Body Weight at Birth of Viable Human Infants: a World-Wide Comparative Study. Human Biology 42, 217-264 (1970)

26. MINKOWSKY, A.: Oxygen Supply to the Human Fetus. Oxford Blackwell Scientific Publications, 275

27. MORLEY, D.; WOODLAND, M.; CUTHBERTSON, W.F.J.: Controlled Trial of Pyrimethamine in Pregnant Women in an African Village. British Medical Journal 1, 667-668 (1964)

28. OOMEN, A.P.; SMULDERS, F.: Six hundred African Prematures. A Review of the Conditions and the Results of Simple Treatment. Tropical and Geographic Medicine 12, 15-20 (1960)

29. PEEL, E.; HOOF, L.van: Le Paludisme à la Maternité Indigène de Léopoldville. Annals de la Société Belge de Médecine Tropicale 28, 413-420 (1948)

30. PEZOPOULOS, N.; CARDAMATIS, J.: Du Paludisme Congenital. Centralblatt für Bakteriologie 43, 181-187 (1907)

31. PRESTON, P.G.: Acute Malaria in Newborn Infants. British Medical Journal 3, 283 (1970)

32. SALBER, E.J.; BRADSHAW, E.S.: I. Birth Weight of South African Babies. British Journal of Social Medicine 5, 113-119 (1951)

33. SALBER, E.J.; BRADSHAW, E.S.: Birth Weights of South African Babies. II. Effects of Birth Rank on Birth Weight. British Journal of Social Medicine 5, 247-253 (1951)

34. SALBER, E.J.; BRADSHAW, E.S.: Birth Weights of South African Babies. III. Seasonal Variation in Birth Weight. British Journal of Social Medicine 6, 190-191 (1952)

35. SCHWETZ, J.: Considérations sur le Paludisme Congénital. Bulletin de la Société de la Pathologie Exotique 32, 44-50 (1939)

36. SCHWETZ, J.; PEEL, E.: Congenital Malaria and Placental Infections amongst the Negroes of Central Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 28, 167-174 (1934)

37. SCOTT, K.E.; USHER, R.: Fetal Malnutrition: its Incidence, Causes, and Effects. American Journal of Obstetrics and Gynecology 951-963 (1966)

38. SPITZ, A.J.W.: Malaria Infection of the Placenta and its Influence on the Incidence of Prematurity in Eastern Nigeria. Bulletin of the World Health Organisation 21, 242-244 (1959)

39. THONNARD-NEUMANN, E.: Plazentare Malariainfektion, kongenitale Malaria und Impfmalaria. Münchener Medizinische Wochenschrift 79, 382-383 (1932)

40. WALTON, G.A.: On the Control of Malaria in Freetown, Sierra Leone. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 43, 117-138 (1949)

41. WARLEY, M.A.; JELLIFFE, D.B.: The Newborn and Premature Infant. In D.B.JELLIFFE: Diseases of Children in the Subtropics and Tropics, 2. Edition, Arnold, London 1970/72

42. WELCH: Zitiert in Tropical Disease Bulletin 22, 48 (1925)

43. WESELKO, O.: Untersuchungen über kongenitale Malaria. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene 30, 73-75 (1926)

44. WICKRAMASURIYA, G.A.W.: Some Observations on Malaria Occuring in Association with Pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth 42, 816-834, 19

Lebenslauf:

Am 20. März 1944 wurde ich, Volker Rammler, als erster Sohn des Arno Rammler und seiner Frau Lisa, geb. Mohr, in Bad Segeberg geboren.
Die Volksschule besuchte ich vier Jahre lang in Fahrenkrug, Kreis Segeberg. Am 22. Februar 1963 bestand ich nach neunjährigem Besuch der Dahlmannschule zu Bad Segeberg die Reifeprüfung.

In Marburg absolvierte ich das Medizinstudium, das ich am 13. Februar 1969 abschloß.

Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit wurde mir am 11. September 1970 die Approbation erteilt.

Am 1. Oktober 1970 begann ich meine Facharztweiterbildung an der Universitätsnervenklinik Marburg. Nach einem Jahr unterbrach ich diese Weiterbildung, um zusammen mit meiner Frau Dagmar, geb. Klinck, als Entwicklungshelfer beim Deutschen Entwicklungsdienst tätig zu werden. Nach dreimonatiger Ausbildung in Berlin arbeiteten wir vom Januar 1972 bis April 1974 an einem Vorortkrankenhaus in Abidjan, Elfenbeinküste.

In der Zeit vom 1. Juni 1974 bis zum 14. April 1978 war ich wieder an der Universitätsnervenklinik Marburg tätig. Seit dem 15. April 1978 leite ich die Poliklinik des Zentrums für Neurochirurgie in Gießen.

Am 20. April 1978 wurde mir die Anerkennung als Arzt für Neurologie und Psychiatrie ausgesprochen.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Becker, Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dimroth, Dittrich, Dölle, Dorer, Drawert, Exner, Ganz, Gedigk, Graul, Grebe, Friedrich, Hardewig, Hensel, Hildebrandt, Hohorst, Jacob, Karlson, Klingenberg, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Nocke, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Sanden, Sauer, Schaumlöffel, Schirren, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Schrappe, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Staib, Straub, Streicher, Strohmeyer, Vogt, Walcher, Wendt, Willenbockel, Witzel, Zilliken.